

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco

Der Einfluß von Röntgenweichstrahlen auf die Wundgranulation

Eine tierexperimentelle Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HARALD RIESINGER
aus Passau

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0102

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco

Der Einfluß von Röntgenweichstrahlen auf die Wundgranulation

Eine tierexperimentelle Studie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HARALD RIESINGER
aus Passau

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. M. Landthaler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.03. 1988

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Geschichtliche Entwicklung der Röntgenstrahlen in der Medizin
 - 1.2. Literaturübersicht
 - 1.3. Problemstellung
 2. Material und Methode
 - 2.1. Versuchstiere
 - 2.2. Wundmodell
 - 2.3. Definitionen
 - 2.4. Durchführung der Bestrahlung
 - 2.5. Gewinnung des Granulationsgewebes
 - 2.6. Statistische Analyse der Meßwerte
 3. Ergebnisse
 - 3.1. Versuchsserie 1 a/b
 - 3.2. Versuchsserie 2
 - 3.3. Versuchsserie 3 a/b
 - 3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse
 4. Diskussion der Ergebnisse
 - 4.1. Die Wundheilung
 - 4.2. Der Einfluß von Röntgenweichstrahlen auf die Wundheilung
 - 4.2.1. Die antiproliferative Wirkung
 - 4.2.2. Auswirkungen auf das Gefäßsystem
 - 4.2.3. Die antiphlogistische Wirkung
 - 4.2.4. Der gewebedestruierende Effekt
 - 4.3. Klinischer Interpretationsversuch der vorgelegten Untersuchung
 5. Zusammenfassung der Ergebnisse
 6. Anhang
 - 6.1. Maßzahltabellen der in den Versuchsserien 1-3 ermittelten Gewichte des Granulationsgewebes, der Tiergewichte und Bestrahlungszeiten
 - 6.2. Synopsis zur geschichtlichen Entwicklung der Radiologie
- Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Geschichtliche Entwicklung der Röntgenstrahlen in der Medizin

Die Röntgenstrahlen haben seit ihrer Entdeckung 1895 eine ungeheure Verbreitung gefunden: sie sind heute aus dem medizinischen Bereich nicht mehr wegzudenken. Aus diesem Anlaß ist es gerechtfertigt - einleitend zur vorliegenden Arbeit - an Hand einiger ausgewählter Kapitel einen Blick auf die geschichtliche Entwicklung dieser Methode zu werfen.

1895 erschien W.C. Röntgen's Mitteilung "Über eine neue Art von Strahlen" (zu Röntgen's Leben vergl. 21 u. 40) in der er seine Entdeckung folgendermaßen beschrieb:

"Läßt man durch eine Hittorf'sche Vakuumröhre oder einen genügend evakuierten Lenard'schen, Crooke'schen oder ähnlichen Apparat die Entladung eines größeren Ruhmkorff's gehen und bedeckt man die Röhre mit einem ziemlich eng anliegenden Mantel aus dünnem, schwarzen Karton, so sieht man in dem vollständig verdunkelten Zimmer einen in der Nähe des Apparates gebrachten, mit Bariumplatincyanür angestrichenen Papierschirm bei jeder Entladung hell aufleuchten, fluoreszieren, gleichgültig ob die angestrichene oder die andere Seite des Schirms dem Entladungsapparat zugewendet ist. Die Fluoreszenz ist noch in 2 m Entfernung vom Apparat bemerkbar.

Man überzeugt sich leicht, daß die Ursache der Fluoreszenz vom Entladungsapparat und von keiner anderen Stelle der Leitung ausgeht" (94).

W.C. Röntgen hatte dies bei Experimenten mit Kathodenstrahlen entdeckt. Diese waren bereits seit 1859 bekannt, als sie Plücker beim Studium der Elektrizitätsleitung durch verdünnte Gase entdeckt hatte, 1876 wurden sie von Goldstein mit diesem Namen benannt. Alle Physiker, die mit

Kathodenstrahlen experimentierten, haben dabei Röntgenstrahlen erzeugt, bemerkten ihre Existenz aber nicht. Röntgen fiel bei seinen eigenen Versuchen 1895 eine Fluoreszenz auf, die zu dieser großen Entdeckung der "X-Strahlen" führte (die Strahlen wurden am 23.1.1896 in "Röntgen'sche Strahlen" umbenannt; 121). Röntgen hatte erkannt, daß diese neue Strahlung eine geringere Intensität als die Kathodenstrahlen, dafür aber eine größere Durchdringungsfähigkeit hatte. Bei seinen Untersuchungen, die er in drei Abhandlungen festhielt (94, 95, 96) stellte er fast sämtliche Merkmale der "X-Strahlen" fest: geradlinige Ausbreitung, Durchdringungsfähigkeit fester Materie, Erzeugung von Fluoreszenz, Schwärzung fotografischer Platten, Ionisierung von Luft und Wärmeproduktion.

Röntgen's Entdeckung wirkte in zwei Richtungen: auf der einen Seite wurde die physikalische Grundlagenforschung angeregt (107), andererseits hatte man die praktische Verwendung für die Medizin sofort erkannt und eine wahre Euphorie im Umgang mit den neuen Strahlen ausgelöst, zumal bereits Röntgen eine Hand fotografiert hatte und damit - zumindest indirekt - auf die medizinische Nutzung hingewiesen hatte: "Hält man die Hand zwischen den Entladungsapparat und den Schirm, so sieht man die dunkleren Schatten der Handknochen in dem nur wenig dunklen Schattenbild der Hand" (94). Der Berliner Internist Jastrowitz schloß daraus: "Für die Medizin ist die Sache augenscheinlich wichtig. Die Chirurgie dürfte daraus jedenfalls Vortheil durch die Knochenphotographien am Lebenden ziehen. Frakturen, Luxationen, Auftreibungen, Fremdkörper wird man gut erkennen, ich mache auch auf die scharfen Umrisse der in dem Photogramm hellen Fingergelenke aufmerksam, man wird in die Gelenke hineinsehen können. Es ist auch möglich, dass wir im Innern des Körpers, in den Leibeshöhlen, falls die Strahlen deren Decken passieren, manche Veränderungen erkennen werden, vielleicht

dichtere Tumoren, welche für die X-Strahlen weniger durchlässig sind, z.B. bei Darmverschluß die Kotstauungen, wodurch die Stelle des Verschlusses dem Auge deutlich würde" (105).

Die rasche Verbreitung und Verwendung der Röntgenstrahlen erklärt sich daraus, daß Röntgen die Apparatur nicht patentieren ließ (107), zum anderen diese Geräte auch in vielen physikalischen Abteilungen von Mittelschulen und technischen Werkstätten vorhanden waren (52), so daß Röntgens Ergebnisse leicht nachvollziehbar waren. So machten sich viele Ingenieure, Ärzte, Glasbläser und Optiker daran, solche Bilder zu entwerfen, wobei anfangs die Mediziner - wegen ihrer humanistischen Ausbildung - häufig nicht in der Lage waren, Bilder anzufertigen und dies Technikern überließen (52).

Unmittelbar an das Erscheinen der ersten Arbeiten setzte eine Flut neuer Diagnosen ein: so wurde Ende Januar 1896 von Prof. Neusser über die Darstellung von Gallenblasensteinen berichtet, die ersten Zahnaufnahmen wurden im Februar 1896 von Prof. König angefertigt (52) und in Wien wurde das erste Angiogramm an Leichenhänden vorgestellt (115). Ansonsten lag der Schwerpunkt bei der Feststellung von Fremdkörpern und Knochenerkrankungen im weiteren Sinne. So ist es das Verdienst des Orthopäden Gocht (1896-1936), der neben Albers-Schönberg (dem Gründer der ersten deutschen Röntgenzeitschrift 1897 und der "Deutschen Röntgengesellschaft" 1905) in Hamburg arbeitete, das Gebiet der Orthopädie mit der neuen Radiologie zu verknüpfen. Er diagnostizierte u.a. Gummata im Verlauf der Lues, führte als erster Röntgenkontrollen nach Operationen ein (107) und verfaßte das erste "Lehrbuch der Röntgenuntersuchung" (41).

In München gelang es R. Grashey (1876-1950), die Röntgenröhre direkt am Operationstisch zu verwenden. Durch ein-

zügige Dunkeladaptation war es möglich, bei Tageslicht zu operieren. Während seiner Auseinandersetzung mit der neuen Technik wurde ihm klar, daß eine sichere und eindeutige Beurteilung des Pathologischen eine fundierte Kenntnis der normalen Knochenanatomie voraussetzte. Aus dieser Einsicht entstanden zwei Werke: "Atlas typischer Röntgenbilder vom normalen Menschen" und "Röntgentafel vom Skelett". Als Anerkennung für diese Verdienste erhielt Grashey 1934 von der Deutschen Röntgengesellschaft als erster die Albers-Schönberg-Medaille verliehen (107).

Die weiteren Fortschritte im Bereich der Diagnostik - über den reinen Knochenbereich hinaus - und vor allem der Einsatz im Bereich der inneren Medizin, war nur zufriedenstellend durch die Verbesserung der technischen Möglichkeiten zu lösen. Die Aufnahmen der ersten Zeit litten daran, daß sie sehr unscharf waren. Ursache dafür war, daß die Strahlung von allen Seiten der Glaswand reflektiert wurde und breit streute. Deshalb galt es, Bilder mit ausreichender Schärfe und Kontrast herzustellen.

Ein erster Schritt in diese Richtung war die Entwicklung der Fokusröhre durch König (1859-1936), der solche Röhren bereits vor Röntgens zweiter Mitteilung herstellte (107). Auch der Glasbläser C.H.F. Müller stellte solche Röhren her (35). Das Neue an dieser Röhre war, daß statt der bisherigen Glaswand Platin das Anodenmaterial bildete, die Kathode war als Aluminiumhohlspiegel gebildet, dessen Krümmungsmittelpunkt etwa der Ort war, wo die Strahlung auf die Anode traf. Damit war eine Bündelung der Strahlung erreicht.

Weitere Neuerungen dienten der Verbesserung der Bildqualität und dem Schutz des Patienten durch Dosisverminderung. So führte 1897 Kahlbaum eine Verstärkungsfolie aus Kaliumwolframat ein (107), welche durch ihre Eigenfluoreszenz die Wirkung der Strahlung verstärkte. Durch die Einführung

der Blendentechnik von Walther (1908) wurde durch die Ausschaltung der Sekundärstrahlung die Bildqualität verbessert. Die Strahlenfilterung, von Perthes eingeführt, diente der Aufhärtung der Strahlung und damit dem Schutz des Patienten.

Ein Meilenstein im Bereich der technischen Neuerungen war die Entwicklung der Hochvakuumglühkathodenröhre von Coolidge 1913: "Although it (=Coolidge tube) has since been refined in many ways... it remains the basis of today's tubes" (21).

Die Diagnostik im Bereich der inneren Medizin stand am Anfang vor großen Problemen: die Absorptionsdifferenzen der zu untersuchenden Organe war gering, Organbewegungen von Herz und Lunge machten bei den notwendigen langen Belichtungszeiten eine Aufnahme unmöglich; häufig gelang es auch nicht, eine entsprechende Durchdringungsfähigkeit der Strahlung zu erreichen. Dennoch versuchte man auch hier die Röntgenstrahlen bei der Diagnose zu gebrauchen.

Im Bereich des Thorax war es schwierig die Bewegungen der Organe auszuschalten: 1900 allerdings gelang es Levy-Dorn eine Aufnahme in der Atempause anzufertigen (68). Ansonsten war man auf Schirmuntersuchungen angewiesen. Dabei hatten bereits Becquerel (6) und Bouchard (8) auf Möglichkeiten hingewiesen, die Lungentuberkulose röntgenologisch zu erfassen. 1898 erkannte Kienböck die paradoxe Zwerchfellbewegung beim Pneumothorax (56). Erst als es H. Rieder gelang - gemeinsam mit Rosenthal - mit kurzen Belichtungszeiten Bilder herzustellen, nahm die Lungendiagnostik größere Ausmaße an (107). So wurde der Stadienverlauf der Pneumonie festgelegt (107), die Silikose wurde von den beiden amerikanischen Radiologen Pancoast und Pendergrass klassifiziert.

Das große Kapitel der Bronchialerkrankungen blieb anfangs verschlossen, da es nicht gelang, sie in irgendeiner Form



darzustellen. Durch Zufall kamen 1915 Stewart und Lynah (107) auf eine Methode: bei einer Ösophagusdarstellung gelangte Kontrastmittel über eine Trachealfistel in die Bronchien, die nunmehr sichtbar waren. Doch erst mit der Einführung des Lipiodols (1922) durch Sicard und Forestier wurde diese Untersuchung zur Routine (21).

Eine Röntgentechnik, die ursprünglich für den Schädel entwickelt worden war, gab der Lungendiagnostik neuen Auftrieb: die Tomografie. 1921 von Bocage entwickelt, führte sie Vallebona 1930 in den klinischen Alltag ein (107). Vor allem im Bereich der Tumordiagnostik war damit ein grosser Schritt getan.

Im Bereich der Herzuntersuchung stand man vor demselben Problem wie bei der Lunge. Bereits 1898 hatte der Berliner Levy einen Schatten gesehen, den er dem Herzen zuordnete. Auch gelang es ihm, mit verbesserter Technik, Arteriosklerosefälle zu dokumentieren. Diese Versuche blieben aber auf einem rein beschreibenden Niveau stehen, die Funktion des Herzens blieb den Radiologen verschlossen, so daß um 1920 ein Stillstand in der Herzdagnostik eintrat (21). Dies änderte sich erst, als im Jahre 1929 Forssmann im Eigenversuch einen Herzkatheder legte und zeigte, daß man mit Hilfe von Kontrastmitteln den Weg des Blutes verfolgen konnte. Obwohl es bereits gute Ansätze der Angiografie gab (21), wurde es um diese Methode bis 1941 sehr still, ehe sie von Cournand und Ranges wieder aufgegriffen und vervollständigt wurde (107).

Die abdominelle Röntgendiagnostik stand vor allem vor dem Problem, die geringen Absorptionsdifferenzen der einzelnen Organe zu umgehen. So beschränkte sich anfangs die Diagnostik hauptsächlich auf die Feststellung von Steinen: 1896 hatte Prof. Neusser Gallensteine dargestellt (52), 1897 stellte MacIntyre urologische Steine dar (21). Man war aber auf die wenigen Fälle angewiesen, wo es sich um röntgendichte Konkremente handelte.

Eine Erweiterung der Indikationen brachten die Verbesserung der Röhrentechnik, so daß es vor allem im Bereich der Magendiagnostik Fortschritte gab. Hier machte sich vor allem die Wiener Schule um Holzknacht, Haudek, Jonas, Freud und Schwarz große Verdienste (111). So veröffentlichte 1906 Holzknacht seine klassische Arbeit über Magentumoren (107), Haudek wies 1910 das charakteristische Nischensymptom nach (21).

Eine wirkliche revolutionäre Neuerung aber war die Einführung von Kontrastmitteln, die die Indikationen der Radiologie erheblich erweiterten. Bereits W.C. Röntgen hatte in seiner ersten Mitteilung bezüglich der Strahlendurchlässigkeit berichtet: "In eine ähnliche Reihe wie die Metalle, lassen sich ihre Salze, fest oder in Lösung, in Bezug auf ihre Durchlässigkeit ordnen" (94). Der praktische Arzt Becher folgerte daraus: "Die Eigenschaften der Lösungen, die Röntgen'schen Strahlen nicht durchzulassen, bietet eine Handhabe, auch innere Hohlorgane des thierischen Körpers vermittels des Röntgen'schen Verfahrens photographisch aufzunehmen. Man hat nur nöthig, in das Hohlorgan die Lösung eines Metallsalzes in solcher Menge einzuführen, dass die Wände des Hohlorgans etwas gespannt werden" (105). Auch die Verwendung von Luft als Kontrastmittel beschrieb er bereits 1896 (105). Er machte damit Tierversuche und Levy und Grummach verwendeten sie bereits 1896 am Magen (67). Bald erkannte man, daß vor allem die Halogene und ihre Salze stark absorbierten (40). 1904 verwendete Rieder Bismutum subnitricum zur Magen-Darm Diagnostik, so u.a. zur retrograden Darstellung des Kolons. 1906 gelang Holzknacht und Braun die Doppelkontrastdarstellung des Magens (21). Ebenfalls in diesem Jahr stellten Voelcker und von Lichtenberg das Nierenbecken mit Collargollösung dar (107). Ab 1910 begann das Barium, in der Herstellung wesentlich billiger, das Wismut als Grund-

substanz zu verdrängen. In den folgenden Jahren erfolgte in allen Bereichen der Medizin ihr Einsatz, von denen hier nur einige erwähnt werden können: 1921 Myelografie von Sicaud und Forestier; 1923 intravenöse Pyelografie durch Volkmann; 1924 intravenöse Cholecystografie durch Graham und Cole; 1929 abdominale Aortografie durch dos Santos; 1931 Lymphografie. Es würde zu weit führen, hier sämtliche Indikationsgebiete aufzuzählen, wesentlich ist, den ungeheuren Aufschwung zu sehen, den die Radiologie durch die Einführung der Kontrastmittel nahm.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gab es, neben der Verbesserung der Röhrentechnik und der Einführung der Kontrastmittel eine dritte Neuerung, die das Einsatzgebiet und die Aussagekraft der Radiologie erheblich erweiterte: die elektronische Datenverarbeitung. Damit gelang es, Methoden, deren Grundlagen in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts gelegt worden waren, zu verbessern. In diesem Zusammenhang sei vor allem auf die Rolle der Computertomografie (1972) hingewiesen (91): mit Hilfe der Computertomografie ist es möglich, auch geringe Absorptionsdifferenzen zu erfassen und in Querschnittsbildern darzustellen. Dies gelingt dadurch, daß die Geräte neben einer Röntgenröhre mit einem Detektorsystem und einem elektronischen Rechner verbunden sind. Die im Organismus unterschiedlich absorbierten Röntgenstrahlen werden vom Detektor erfaßt, in elektrische Signale umgewandelt und vom Computer rechnerisch zu Querschnittsbildern mit abgestuften Dichtewerten verarbeitet. Damit sind zum einen Dichtemessungen der durchstrahlten Schicht möglich, zum anderen erhält man zu den bisherigen Bildern im lateralen und sagittalen Strahlengang durch die Querschnittsbilder gewissermaßen die dritte Dimension.

Praktische Konsequenzen ergaben sich dahingehend, daß durch die Erfassung geringer Dichtedifferenzen invasive diagnostische Verfahren vermieden werden können und sich

durch die genauere Darstellung der räumlichen Ausdehnung von Raumforderungen eine Optimierung der Strahlentherapie erzielen läßt.

Diese Nutzung elektronischer Datenverarbeitungssysteme im Bereich der Medizin und speziell der Radiologie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und läßt eine Reihe weiterer Verbesserungen erhoffen.

Der zweite große Bereich für eine Anwendung der Röntgenstrahlen in der Medizin war der Versuch, Krankheiten mit den neuen Strahlen zu heilen. Im folgenden sei hier vor allem Wert auf die dermatologische Röntgentherapie gelegt. Durch die langen Expositionszeiten, die bei den ersten Röntgenuntersuchungen nötig waren (bis zu zwei Stunden) machte man Beobachtungen, die auf eine biologische Wirkung der Röntgenstrahlen hindeuteten. Am 9. Juli 1896 berichtete als erster O. Leppin über solche Wirkungen. Er schrieb in seinem Bericht, daß "die soviel besprochenen X-Strahlen die Eigenschaft besitzen, ähnlich den Sonnenstrahlen, die Haut zu verbrennen" (111). Diese Mitteilung wurde mehrfach bestätigt, man fand, daß es zu Austrocknung der Haut, Schwellung, Rötung, Abschuppung und Haarausfall kam. Obwohl es bereits zu ersten Therapieversuchen Anfang 1896 gekommen war (21), gilt allgemein der Wiener Dermatologe L. Freund, der diese Beobachtungen experimentell überprüfte, als Begründer der Röntgentherapie. Er bestrahlte ein kleines Mädchen mit einem behaarten Nävus pigmentosus im November 1896 an 10 Tagen jeweils 2 Stunden. Die Haare fielen aus, Freund selbst führte den Erfolg nicht auf die Röntgenstrahlen zurück, sondern sah sie als Folge der Elektrizität an. Der Erfolg mußte allerdings mit schweren Ulzerationen im Bestrahlungsgebiet erkauft werden (107).

Es begann nun ein intensiver Einsatz der Strahlen, wobei man die verschiedensten Krankheitsbilder zu behandeln ver-

suchte. Über die zu applizierende Dosis und Strahlenart herrschte keinerlei Übereinstimmung und war dem einzelnen Therapeuten überlassen.

1900 gelang es Kienböck und Sträter - unabhängig voneinander - nachzuweisen, daß die beobachteten Wirkungen tatsächlich von den Röntgenstrahlen ausgingen (108).

Die Röntgenstrahlen wurden anfangs vor allem im Bereich der Haut angewendet, da man ihnen keinerlei Wirkung in tiefer liegenden Organen zusprach: so bestrahlte Ziemsen 1897 die Psoriasis, 1898 Freund Follikulitiden und Herpes, 1899 Steinbeck erstmals ein Basalzellkarzinom (107). Eine Erweiterung der Indikation bezüglich innerer Organe ergab sich erst, als 1902 Senn und Pusey leukämische Hautinfiltrate bestrahlten und dabei auch eine Besserung des Blutbildes und Schrumpfung tiefliegender leukämischer Infiltrate fanden (107). Damit wurden auch innere Organe zum Gegenstand der therapeutischen Bemühungen.

Perthes zog Schlüsse aus dieser Tatsache: aus der Mitteilung Röntgens, "daß die von einem Entladungsapparate ausgehende Strahlung aus einem Gemisch von Strahlen verschiedener Absorbierbarkeit und Intensität besteht" (96), entwickelte er Filter, um die Strahlung für eine Therapie in der Tiefe aufzuhärten und die Haut weitgehend zu schonen. Damit war die Grundlage der Tiefentherapie geschaffen. Mit der Entwicklung von Röntgenröhren bis 250 KV und dem Betatron (1940) bzw. Synchotron (1945) zur Erzeugung schneller Elektronen, gelang es, das Wirkungsmaximum immer mehr in die Tiefe an den entsprechenden Herd zu bringen (21).

Die notwendige Konsequenz aus der Entwicklung der Tiefentherapie war die Entwicklung einer spezifischen dermatologischen Röntgentherapie, deren Wirkungsmaximum an der Oberfläche zu liegen hatte, wie es in der heute üblichen Röntgenweichstrahltherapie verwirklicht ist.

Diese Röntgentechnik hat vier Wurzeln: a) die Anfangszeit der Röntgentherapie (vor 1910), die reine Dermatoröntgen-

therapie war, b) die ultraweichen Grenzstrahlen seit 1925, c) die Nahbestrahlungstechnik seit 1934 und d) die klassische Oberflächentherapie mit ihrer Filtertechnik (37). Um 1910 rieten Schultz und Zehden erstmals zur Verwendung weicher Röntgenstrahlen, da diese eine besondere biologische Wirksamkeit hätten und deshalb besonders für die Therapie an der Haut geeignet wären (106). Experimentelle Untersuchungen von Meyer und Ritter allerdings führten dazu, daß man härtere Strahlen für biologisch günstiger und weniger schädlich ansah. Man wollte damit die Nebenwirkungen, die sich an der Haut als gefürchtete Röntgendermatitis mit den Spätfolgen des Röntgenkarzinoms (1902 Friebe) manifestierte, umgehen. Um den Tiefenausdehnungen des pathologischen Prozesses gerecht zu werden, versuchte man durch Filterung eine entsprechende Gewebehalbwerttiefe zu erlangen (Oberflächentherapie). Eine wichtige Rolle bei all diesen Verfahren begann der Zeitfaktor zu spielen. Zurückgehend auf Perthes, der bereits 1903 gezeigt hatte, daß sich Gewebe nach Bestrahlung gewissermaßen erholen kann (108) und auf Bergonie und Tribandeu, die die phasenweise Strahlensensibilität von Zellen gefunden hatten (21), begann man, die Bestrahlung zu fraktionieren. Dadurch war es möglich, die Strahlendosis zu steigern, die Nebenwirkungen aber zu vermindern. 1925 erfolgte in der Bewertung der Strahlenhärte ein Umschwung zum anderen Extrem: Bucky führte als Gegenstück zur bisher gebräuchlichen Oberflächentherapie die Grenzstrahltherapie mit ultraweicher Strahlung ein (108). Dies schien es möglich zu machen, die Nebenwirkungen der harten Strahlen zu umgehen, die bekanntgewordenen Grenzstrahlenschäden wurden nicht ernst genommen. Eine weitere Verbreitung fand diese Methode aber noch nicht, da die historisch verwurzelten Einwände gegen weiche Röntgenstrahlen schwer zu überwinden waren.

Erst das Nahbestrahlungsprinzip von H. Chaoul, von 1931-1934 begründet, fand mehr Beachtung (38). Es vereinigte in sich die Eigenschaften einer großen Herddosis mit größtmöglicher Schonung der Umgebung, kleine Bestrahlungsfelder und Fraktionierung. Chaoul's Idee war es, den gewünschten steilen Dosisabfall im Gewebe dadurch zu erreichen, daß er sich der Abhängigkeit der Tiefendosis vom Fokus-Haut-Abstand bediente. Die Nahbestrahlung konnte vor allem bei Tumoren eingesetzt werden, da ihre Eindringtiefe den Tiefenausdehnungen der Tumoren entsprach und die notwendigen Bestrahlungsfelder meist klein waren.

1936 bestrahlte Schreus einen Panzerkrebs mit 80 KV, ließ aber die Aluminiumfilterung weg, d.h. die Strahlung wurde weicher. Er versuchte von "oben" an den Bereich der Weichstrahltechnik heranzukommen. Ebenfalls in diesem Jahr versuchte Wucherpfennig eine Aufhärtung der Grenzstrahlen und gelangte so von "unten" an die Weichstrahlen heran.

Der entscheidende Durchbruch gelang 1942 Machlett mit der berylliumgefensterten Röhre, die den Spannungsbereich von 13-50 KV erschloß (38).

Erst sechs Jahre später, nämlich 1949, fand diese Röhre auch in Deutschland weite Verbreitung. Damit wurde die Anwendung der Röntgenweichstrahlen durch ein technisches Mittel erleichtert, es fand aber nicht - wie häufig irrtümlich angenommen - die Einführung einer neuen Therapie statt.

1950 wurde von der Fa. Siemens das "Dermopan"-Gerät entwickelt: mit diesem Gerät war ein Universalapparat geschaffen, der für sämtliche in der Dermatologie gebräuchlichen Bestrahlungen zu verwenden ist. Durch die variable Ausgangsspannung läßt sich eine Gewebeshalbwerttiefe erreichen, die der Tiefenausdehnung des jeweiligen pathologischen Prozesses optimal angepaßt ist.

Der kurze Rückblick in die Geschichte der Röntgenstrahlen

macht deutlich, wie die Verbesserung der Technik die Einsatzmöglichkeiten erheblich erweiterte. Die anfängliche Euphorie und der unreflektierte Einsatz bei unterschiedlichsten Krankheiten führte zur Erkenntnis, daß diese neue Technik auch mit erheblichen Nebenwirkungen belastet war. Dies führte nachfolgend zu einer erheblichen Einschränkung der Indikationen und macht uns - auch beim heutigen Stand der Bestrahlungstechnik - deutlich, daß wir damit zwar ein sehr wirkungsvolles Instrument besitzen, dessen Einsatz aber genau überlegt und kritisch geprüft werden muß.

1.2. Literaturübersicht

Dem großen Interesse entsprechend, das der Entdeckung W.C. Röntgen's entgegengebracht wurde, existiert eine große Anzahl von Arbeiten, die den Einfluß der Röntgenstrahlung auf die Wundheilung untersuchen; allerdings weichen die dabei gewonnenen Ergebnisse teilweise erheblich voneinander ab.

Fukase (37) bestrahlte Hautwunden mit 4 Gy und kam zu dem Schluß, daß die bestrahlten Wunden schneller als unbestrahlte heilen. Er führte dies auf die geringere Exsudation und zelluläre Infiltration in der bestrahlten Wunde zurück, so daß die Epithelisierung schneller erfolgen kann. Seine Ergebnisse wurden von Freund (33) und Tannenberg (114) bestätigt, auch wenn diese teilweise einen anderen zugrundeliegenden Mechanismus annahmen. Pohle (81) fand bei der Verwendung von Dosen zwischen 0.1 Gy und 7 Gy makroskopisch keinen Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Wunden. Bei den Dosen 0.1 Gy und 0.25 Gy allerdings konnte er mikroskopisch einen positiven Effekt nachweisen, den er in Übereinstimmung mit Fukase (37) und Buhtz (14) auf eine stärkere Fibroblastenproliferation, hauptsächlich aber auf eine geringere Exsudation und Fibrinausscheidung zurückführte. In seinen

früheren Untersuchungen hatte Pohle (79;80) bei Verwendung von 10 Gy lediglich negative Effekte nachweisen können.

Die einzige statistische Aufarbeitung des Problems brachte Dobbs (24), der Ratten mit 3 Gy bis 18 Gy bestrahlte und die Reißfestigkeit der Wunden als Testparameter maß. Die Bestrahlung mit Dosen über 10 Gy ergaben insgesamt eine Verminderung der Reißfestigkeit, während er bei den mit 3 Gy bestrahlten Wunden eine signifikante Erhöhung der Reißfestigkeit gegenüber der unbestrahlten Kontrollgruppe feststellen konnte. In histologischen Studien gelang es ihm nicht, eine entsprechende Ursache im zellulären bzw. histologischen Bereich zu finden.

Baron (5) kam in einer Untersuchung mit Ganzkörperbestrahlung (im folgenden GKB) zu dem Ergebnis, daß allenfalls extrem niedrige Dosen (0.01 Gy; 0.1 Gy) eine Verbesserung der Heilung bewirken. Er fand eine verbesserte Wundkontraktion in den ersten Tagen, verminderte Wundexsudation, Spasmolyse (vergl. 118) und eine Aktivierung der Bindegewebsproliferation. Als Endzustand fand er bei bestrahlten Wunden generell kleinere und weichere Narben (vergl. 34). Eine weitere Untersuchung stammt von Chernova (17), die nach Ganzkörperbestrahlungen mit 5 Gy eine beschleunigte Wundheilung feststellen konnte.

Die Literatur, die über negative Effekte der Röntgenbestrahlung auf die Wundheilung berichtet, ist sehr zahlreich. Einer der grundlegenden Artikel stammt von Ritchie (92). Er bestrahlte mit 10 Gy und stellte eine verzögerte Wundheilung fest, der er auch histologische Veränderungen gegenüberstellte: eine Retardierung des Fibroblastenwachstums, eine Störung in der Fibroblastenentwicklung, Bildung fibroblastischer Riesenzellen und als Folge daraus die Ausbildung eines zellarmen Fibrinnetzwerks. Seine

Ergebnisse, die er mit hohen Strahlendosen erzielte, wurden von einer Vielzahl von Autoren bestätigt (4;20;24;25;47; 62;76;79;80;109;110;111;112;113).

Interessanter ist der Blick auf die Literatur, die die Wirkungen von Dosen unter 10 Gy beschreibt.

Baron und Vieten (5) stellten bei der Ganzkörperbestrahlung von Meerschweinchen mit 0.5 Gy bzw. 1 Gy eine allgemeine Verzögerung der Wundheilung fest, auch die Narbenbildung war gegenüber der unbestrahlten Kontrollgruppe schlechter. Die Versuche waren durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet.

Flickinger (31) bestrahlte Ratten mit 2 Gy und 6 Gy (GKB) und verwendete als Meßgrößen die Produktion von Granulationsgewebe und Kollagen. Die Gewinnung des Granulationsgewebes erfolgte nach der Methode von Edwards (28). Die Kollagenproduktion war bis zum 12. Tag bei den Versuchstieren niedriger, erreichte aber am 16. Tag das Niveau der Kontrollgruppe. Das Trockengewicht des Granulationsgewebes war bei den bestrahlten Tieren niedriger als bei der unbestrahlten Kontrolle. Der Autor führte diese Effekte nicht auf eine direkte Auswirkung der Bestrahlung auf das Wundgebiet zurück, sondern sah sie als Auswirkung der systemischen Folgen der Ganzkörperbestrahlung (Anämie, Leukopenie, Hypoproteinämie) an.

Levenson (66) bestrahlte mit 5 Gy (GKB) und untersuchte die Reißfestigkeit als Maß für die Kollagenproduktion in der Wunde. Er kam dabei zu dem überraschenden Ergebnis, daß zwar die Reißfestigkeit der bestrahlten Gruppe signifikant niedriger war als die der unbestrahlten Kontrollgruppe, histologisch bzw. in der Hydroxyprolinkonzentration ergaben sich jedoch keinerlei Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Grillo (42) fand bei der Bestrahlung mit 7.5 Gy an Schweinen eine Verzögerung der Wundkontraktion, die letztlich

aber die Wundheilung nicht verhinderte. Histologisch wurde eine Depression der Fibroblastenbildung, eine Unterdrückung der Kapillarsprossung und ganz allgemein eine Desorganisation der Heilungsvorgänge festgestellt. Diese Ergebnisse konnte der Autor in einer nachfolgenden Studie (43) bestätigen.

Messerschmidt (72), der in zahlreichen Untersuchungen die Auswirkungen von Kombinationsschäden untersuchte, bestrahlte Mäuse mit 5.1 Gy (GKB) und setzte nach zwei Tagen eine Hautwunde. Die Versuche - mit einer hohen Mortalität belastet - ergaben eine um 50% erhöhte Wundheilungsdauer bei den bestrahlten Tieren.

Zelman (125) bestrahlte mit 2 Gy, 4 Gy und 6 Gy (GKB) und maß die Reißfestigkeit der Wunde. Eine Woche nach der Bestrahlung war die Reißfestigkeit bei allen bestrahlten Gruppen signifikant niedriger als bei der entsprechenden Kontrollgruppe. Nach zwei Wochen dagegen hatten die Gruppen mit 2 Gy und 4 Gy das Niveau der Kontrolle erreicht bzw. leicht überholt. Lediglich die mit 6 Gy bestrahlte Gruppe hatte auch nach zwei Wochen eine geringere Reißfestigkeit als die entsprechende Kontrollgruppe. Die makroskopischen Ergebnisse spiegelten sich wider in einer Depression des hämatopoetischen Systems, so daß sich in Analogie zu Flickinger (31) die aufgezeigten Effekte nicht in systemische und lokale Folgen der Ganzkörperbestrahlung differenzieren lassen.

Archer (2) untersuchte die Wundheilung in Bezug auf die Reißfestigkeit und auf die ^{14}C -Hydroxyprolinbildung, die sofort nach der Wundsetzung beginnt und bestrahlte unmittelbar nach Wundsetzung mit 7.5 Gy, 10 Gy und 15 Gy. Bei 7.5 Gy war die Hydroxyprolinkonzentration bis zum 4. Tag vermindert, erreichte aber das Kontrollniveau, 15 Gy schädigten dieses System irreversibel. Die Reißfestigkeit wurde durch 7.5 Gy nicht signifikant gestört, 10 Gy und 15 Gy

ergaben jeweils eine signifikante und dauernde Herabsetzung der Reißfestigkeit.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

Bei der Anwendung hoher Dosen mit 10 Gy und mehr, wird allgemein in der Literatur eine Verzögerung bzw. Hemmung der Wundheilung beschrieben.

Bei der Applikation niederer Dosen - vor allem Dosen unter 5 Gy - besteht keinerlei Übereinstimmung über deren Auswirkungen auf die Wundheilung: Arbeiten, die über eine beschleunigte Wundheilung berichten, können Ergebnissen gegenübergestellt werden, die als Folge der Bestrahlung eine Abnahme der Fibroblastenproliferation, der Reißfestigkeit und insgesamt eine zeitlich verzögerte Wundheilung feststellen. Aus diesem Grund sollte die Untersuchung dieses umstrittenen Dosenbereichs unter 5 Gy mit reproduzierbaren Bestrahlungs- und Versuchsbedingungen den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bilden.

Anzumerken gilt es noch, daß die Bestrahlungen häufig als Ganzkörperbestrahlungen appliziert wurden und deren Auswirkungen nicht nur allein das Wundgebiet betreffen, sondern auch systemische Auswirkungen wie Anämie, Leukopenie usw. haben können (31;125), die ihrerseits möglicherweise imstande sind, die Wundheilung zu beeinflussen. Um diese Auswirkungen möglichst gering zu halten, wollten wir ausschließlich das Wundgebiet bestrahlen.

1.3. Problemstellung

Die Arbeiten, die sich mit der Problemstellung der vorliegenden Arbeit beschäftigen, lassen in der Regel eine statistische Aufarbeitung der gewonnenen Ergebnisse vermissen. Zielsetzung unserer Untersuchung war es deshalb, den Einfluß von Röntgenweichstrahlung auf die Bildung von Granulationsgewebe quantitativ zu messen und bezüglich der statistischen Signifikanz zu prüfen.

Den Schwerpunkt bildeten die Strahlendosen unter 5 Gy, da es hier keine Übereinstimmung in der Literatur gibt. In diesem Dosierungsbereich galt es, mit Hilfe eines standardisierten Wundmodells die Auswirkungen lokaler Bestrahlung auf die Wundheilung nachzuweisen.

Um auch eventuelle positive Wirkungen einer - niedrig dosierten - Bestrahlung zu erfassen, wurde die Einzeldosis von 0.1 Gy gewählt.

Da über die Bestrahlungsfolgen bei hohen Dosen (10 Gy und höher) einheitliche Literaturberichte existieren, so daß die negativen Auswirkungen auf die Wundheilung als sicher anzusehen sind, wollten wir bei der Applikation der 10 Gy Einzeldosis und der fraktionierten 10 Gy Gesamtdosis vor allem den Einfluß der Fraktionierung auf die Bestrahlungsfolgen untersuchen.

2. Material und Methode

2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Albinoratten verwendet, mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 14 Wochen und einem Durchschnittsgewicht von 300 g. Die Tiere wurden während der Versuche in Einzelkäfigen mit Kotschalen gehalten, wobei besonders darauf geachtet wurde, für alle Versuchsgruppen gleiche Bedingungen zu schaffen.

Als Nahrung diente Altrömin und Wasser ad libitum; dem Tageslicht waren die Tiere von 7 bis 18 Uhr ausgesetzt, die Raumtemperatur betrug 21° C.

Die einzelnen Tierkäfige der Versuchs- und Kontrollgruppen waren vom Versuchsleiter mit einem Zahlencode versehen worden.

2.2. Wundmodell

In der Literatur werden die verschiedensten Möglichkeiten beschrieben, die Ergebnisse zu Wundheilungsversuchen zu quantifizieren und standardisieren. Häufig sind diese Methoden durch eine hohe Streubreite der zu erwartenden Ergebnisse und geringe Reproduzierbarkeit gekennzeichnet (104). Aus diesem Grund verwendeten wir das von Barbara Rudas (101) beschriebene Verfahren, bei dem in Hautwunden normierte Kunststoffzylinder eingesetzt werden. Diese Zylinder verhindern Kontraktion und Epithelisierung der Wundfläche und ermöglichen ein gleichmäßiges und ungestörtes Wachstum des Granulationsgewebes aus dem Zylinder.

Konstruktion und Maße des Ringes sind aus der Abbildung 1 und 2 zu ersehen.

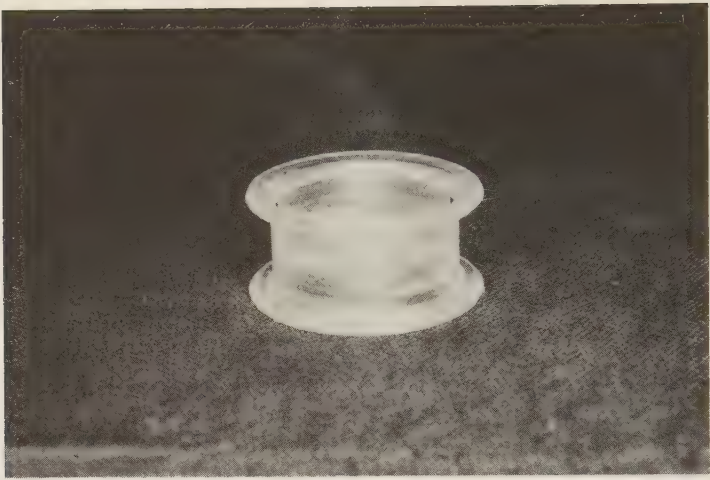


Abb. 1: Polyvinylchloridring

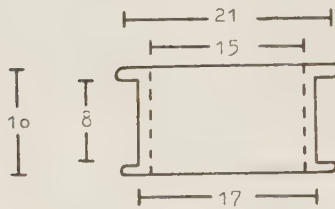


Abb. 2: Schema des Kunststoffrings. Maßstab 2:1.
Alle Zahlenangaben in mm.

Die Tiere wurden zur Implantation des Kunststoffrings mit Äther narkotisiert, am Rücken rasiert und das Hautareal desinfiziert.

In der Medianlinie wurde in der Thorakalgegend mit einer Schere ein im Durchmesser ca. 12 mm zählendes kreisrundes Hautstück ausgeschnitten und bis zur Faszie abpräpariert, wobei das subkutane Fettgewebe mitentfernt wurde. Mit einer anatomischen Pinzette wurde der Ring zwischen Haut und Faszie plaziert. Dadurch, daß der Außendurchmesser des Rings größer war als das ausgeschnittene Hautstück und durch die nach der Wundsetzung erfolgende Kontraktion der Haut wurde der Ring in dieser Lage fixiert.

Wesentliche Reizungen durch den Ring wurden nicht verzeichnet.

Um das gegenseitige Herausreißen der Ringe zu vermeiden, wurden die Tiere in Einzelkäfigen gehalten.

Bei keinem der 80 Versuchs- und Kontrolltiere war eine Infektion der Wundfläche zu bemerken, bei 4 Tieren kam es zu einer vorzeitigen Lösung der implantierten Ringe. Die Ringe wurden am 9. Tag nach Implantation wieder entfernt und das Granulationsgewebe abpräpariert.

2.3. Definitionen

Zum besseren Verständnis des Folgenden sollen kurz die verwendeten Termini technici erklärt werden.

Röntgenstrahlen: Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen mit einer Wellenlänge von ca. 10 nm bis 0.001 nm. Sie entstehen in der sogenannten Röntgenröhre durch den Aufprall der von der Kathode emittierten Elektronen auf die Anode. Beim Aufprall auf die Anode werden die Elektronen abgebremst, ihre kinetische Energie wird in Form von Röntgenstrahlung, dem sogenannten Bremsspektrum, frei. Die Energie der Röntgenstrahlung - und damit ihre Härte - ist abhängig von der an der Kathode und Anode anliegenden Spannung.

Röntgenweichstrahlung: Es werden Ausgangsspannungen von 10-50 KV verwendet, die in berylliumgefensterten Röntgenröhren entstehen (Beryllium ist von den Metallen am durchlässigsten für Strahlung). Im Grenzstrahlenbereich (besonders weich, Ausgangsspannung um 10 KV) verläßt die Strahlung ungefiltert die Röhre. Um Röntgenweichstrahlung zu erhalten, die eine größere Gewebehalbwerttiefe hat, muß einerseits die Röhrenspannung erhöht werden, andererseits der sehr intensive und langwellige Anteil durch entsprechende Filterung ausgeschaltet werden.

Auf diese Weise entsteht eine Strahlung mit einer Wellenlänge von 0.1 nm bis 0.01 nm, deren Qualität Bestrahlungen großer Flächen ermöglicht und eine optimale Anpassung der Strahlenintensität an die Tiefenausdehnung des Herdes gewährleistet. Durch die hohe Dosisleistung ergeben sich kurze Bestrahlungszeiten und der durch die Strahlenqualität bedingte Dosisabfall im Gewebe bewirkt eine optimale Schonung des gesunden Gewebes unter dem Herd (9). Darstellung siehe Abbildung 3.

Tiefentherapie: Zur Erzeugung eignen sich nur Energien oberhalb 25 Megaelektronenvolt, wobei ultraharte Röntgenstrahlen oder Elektronen erzeugt werden, die in hochfrequenten elektrischen Feldern beschleunigt werden.

Charakteristisch für die in der Tiefentherapie verwendeten Strahlen ist, daß sie an der Hautoberfläche kaum absorbiert werden (Hautschonungseffekt). Die Absorption der Strahlung findet erst in tiefen Gewebeschichten statt.

Darstellung siehe Abbildung 3.

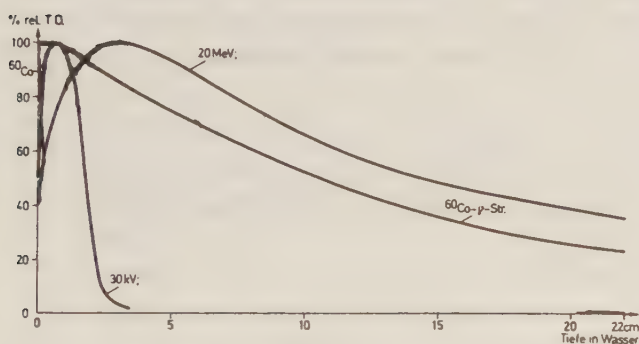


Abb. 3: (entnommen aus 49)

- Die 30 KV-Strahlung eignet sich nur zur Strahlentherapie sehr oberflächlicher Krankheitsherde.
- Die Kobalt-Kurve zeigt in den ersten 5 mm bereits den "Aufbaueffekt" (Hautschonungseffekt) und in 10 cm Tiefe schon eine relative Tiefendosis von rund 50 %.
- Noch besser geeignet zur Tiefentherapie ist die ultraharte Strahlung: die 20 MeV-Kurve, die an einem Betaatron aufgenommen wurde, zeigt das ausgeprägteste Dosismaximum, das in 2.5 bis 3 cm liegt und den langsamen Abfall dieses Maximums.

Gewebehaltbwerttiefe (GWHT): Die GWHT gibt die Dicke der Gewebeschicht an, nach der noch die halbe Oberflächendosis vorhanden ist.

Die GWHT wird beeinflusst von a) der Röhrenspannung (eine Erhöhung bewirkt eine Zunahme der GWHT), b) der Gesamtfilterung (bewirkt eine Aufhärtung der Strahlung mit Zu-

nahme der GWHT) und c) dem Fokus-Haut-Abstand (Zusammenhang folgt dem quadratischen Abstandsgesetz).

Die GWHT sollte bei einer Bestrahlung in etwa der Tiefenausdehnung des Herdes entsprechen (9).

Fokus-Haut-Abstand: Der Abstand zwischen dem Brennpunkt der Röntgenröhre und der Haut.

Der FHA soll etwa so groß wie der doppelte Durchmesser des bestrahlten Feldes sein (9). Meist wird mit Hilfe eines Tubus bestrahlt, da a) der FHA exakt eingehalten werden kann, b) eine Fixierung und Ruhigstellung des Herdes erzielt wird, c) die Ausrichtung des Zentralstrahles vereinfacht wird und d) ein größerer Strahlenschutz erreicht werden kann.

Fraktionierung: Die Gesamtdosis wird nicht in einer Sitzung appliziert, sondern in mehrere kleinere Dosen aufgeteilt, die zu verschiedenen Zeitpunkten gegeben werden. Die Fraktionierung hat zur Folge, daß sich das Gewebe in den Pausen erholen kann, damit eine geringere Schädigung des gesunden Gewebes erreicht wird, die "Fraktionierung führt zur Zunahme der Elektivität der Strahlung" (9).

Ionendosis: Die Ionendosis ist definiert als die in einem absorbierenden Medium (z.B. Luft, Gewebe) durch Strahlung erzeugte Ionenladung (Q) eines Vorzeichens je Masseneinheit des Mediums (m).

$$I = \frac{dQ}{dm}$$

Die bisher verwendete Einheit Röntgen (R) wird durch die SI-Einheit Coulomb/kg abgelöst.

$$1R = 2.58 \times 10^{-4} \text{ Cxkg}^{-1}$$

$$1R = 0.01 \text{ Gy}$$

Die Bezeichnung Cxkg^{-1} ist für Röntgen- und Gammastrahlung gültig.

Energiedosis: Die Energiedosis ist definiert als die je Masseneinheit eines bestrahlten Körpers absorbierte En-

ergie, die entweder mittelbar oder unmittelbar durch die Strahlung zugeführt wird.

Die entsprechende SI-Einheit ist das Gray (Gy), das die bisher gebräuchliche Einheit Rad (rd) ablöst.

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} \times \text{kg}^{-1}$$

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rd}$$

Die Einheit Gray ist für alle Strahlenarten und jede beliebige Materie gültig.

Äquivalentdosis: Da Energie- und Ionendosis keine Auskunft über die biologische Wirksamkeit der Strahlung geben, wurde als Vergleichswert der biologischen Wirkung die Äquivalentdosis geschaffen: die Äquivalentdosis gibt die Energiedosis einer beliebigen Strahlung an, die die gleiche biologische Wirkung erzielen würde wie die Energiedosis der Bezugsgammastrahlung (0.2-3 MeV). Die bisher gebräuchliche Einheit Rem wird durch die SI-Einheit Sievert (Sv) abgelöst.

$$1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy} \times q \quad (q = \text{biologischer Bewertungsfaktor})$$

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ Rem}$$

Dermopan: Ein in der dermatologischen Radiologie weit verbreitetes Röntgengerät, das sich auf Grund seiner Konstruktion besonders zur Röntgenweichstrahltherapie eignet (122).

Dermopan II				
10	29	43	50	Spannung in KV
-2	-3	-6	-11	GWHT
I	II	III	IV	Einstellstufen

alle Werte bei einem FHA von 15 cm

2.4. Durchführung der Bestrahlung

Die Bestrahlung erfolgte an einem "Dermopan"- Bestrahlungsgerät mit den in der Weichstrahltherapie üblichen Bedingungen.

Es wurden je 12 Tiere mit jeweils 0.1 Gy (1.2 s Bestrahlungszeit), 0.5 Gy (6 s), 4 Gy (49 s) und 10 Gy (122 s) als Einzeldosen bei Stufe III (43 KV) mit einem Fokus-Haut-Abstand von 15 cm und einer Gewebeshalbwerttiefe von 6 mm unmittelbar nach Wundsetzung bestrahlt.

Zusätzlich wurden 12 Tiere mit einer fraktionierten 10 Gy-Dosis bestrahlt. Diese Gesamtdosis wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in Einzeldosen von je 2 Gy und Einzelbestrahlungszeiten von 24 s (Gesamtbestrahlungszeit 120 s) unter den oben angegebenen Bedingungen appliziert.

Für die Bestrahlungen mit den Einzeldosen von 0.1 Gy, 0.5 Gy und 4 Gy wurden die Tiere durch ein dichtes Äther-Luft-Gemisch - erzeugt in einem Glasbehälter - narkotisiert und auf einem OP-Tisch fixiert.

Bei den Tieren mit der Einzeldosis von 10 Gy und der fraktionierten 10 Gy-Dosis (jeweils 2 Gy an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) erfolgte die Narkose wegen der Länge der Bestrahlungszeit durch Ketanest (Ketaminhydrochlorid) in einer Dosierung von 25 mg intramuskulär.

Sämtliche Kontrolltiere wurden - ohne Bestrahlung - den gleichen Bedingungen unterworfen (Narkose mit Hilfe eines dichten Äther-Luft-Gemisches bzw. Ketanest; Narkosedauer; Fixierung am OP-Tisch).

Dieser Versuchsaufbau ist in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.



Abb. 4: Versuchstier während der Bestrahlung am Dermopan.

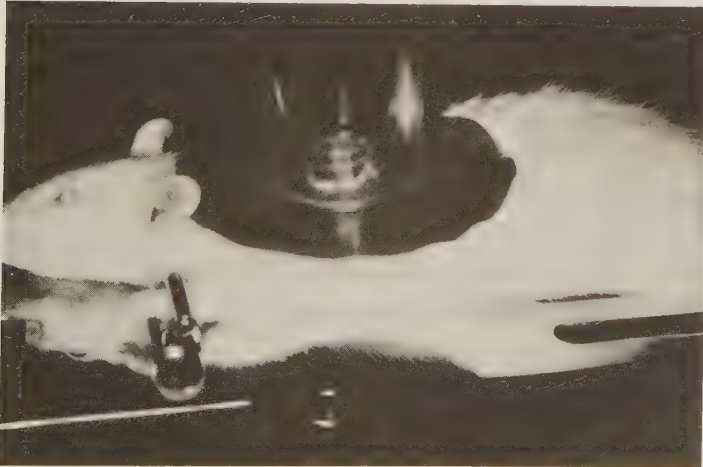


Abb. 5: Versuchstier während der Bestrahlung am Dermopan.

Es wurde ausschließlich das Wundgebiet innerhalb des Plastikrings bestrahlt: mit Hilfe eines Tubus mit dem Außendurchmesser des PVC-Rings wurde lediglich die Wundfläche im Ring der Strahlung ausgesetzt. Um das umgebende Hautareal vor Strahlung zu schützen, war dieses mit ausreichend dickem Blei abgedeckt.

Die von anderen Autoren praktizierte Bestrahlung unter Tiefentherapiebedingungen lehnten wir aus zwei Gründen ab:

a) Wir wollten speziell das für die Wundgranulation verantwortliche Gewebe beeinflussen.

Der Wundtrichter wird in der Tiefe von Bindegewebe gegenüber dem darunterliegenden Muskel abgegrenzt. Diese Bindegewebslage und das unmittelbar anschließende Muskelgewebe sind als Ausgangspunkt der Wundgranulation anzusehen (59). Dieses Gewebe gilt es, unter weitgehender Schonung des umgebenden Gewebes, mit der Bestrahlung zu beeinflussen.

Mit den von uns gewählten Bestrahlungsbedingungen - Röntgenweichstrahlen mit einer Gewebeshalbwerttiefe von 6 mm - ist dies eher der Fall als unter Tiefentherapiebedingungen.

b) Mit der Methode der Röntgenweichstrahlung dürfte es - im Gegensatz zu harten Röntgenstrahlen mit ihrer größeren Eindringtiefe - eher möglich sein, die Auswirkungen einer Bestrahlung auf den Gesamtorganismus wie Knochenmarksdepression, Störungen im Gastrointestinaltrakt und der inneren Organe im Sinne einer akuten Strahlenkrankheit so gering wie möglich zu halten und die Strahlenwirkung weitgehend auf das Wundgebiet zu beschränken.

Wir bestrahlten - um den größten Effekt zu erzielen - unmittelbar nach Wundsetzung und Implantation des Ringes.

Aus theoretischer Sicht wäre zwar die proliferative Phase der Wundheilung, die ca. 24 h nach Wundsetzung beginnt (46), als die sensibelste Phase anzusehen. Diese Ansicht

konnte in Tierexperimenten von zwei Autoren (42;79;80) bestätigt werden. Allerdings handelt es sich dabei - nach Grillo (42) - lediglich um einen quantitativen Effekt, Pohle gelang es in einer weiteren Arbeit nicht (79), seine diesbezüglichen Ergebnisse zu bestätigen.

Dagegen verzeichneten Dobbs (24), Lawrence (62) und Messerschmidt (72) die ausgeprägtesten Effekte bei unmittelbarer Bestrahlung nach Wundsetzung.

Somit ließ sich - in Übereinstimmung mit der Literatur - der größte Effekt bei sofortiger Bestrahlung nach Implantation des Ringes erwarten.

2.5. Gewinnung des Granulationsgewebes

Am 9. Tag nach Implantation des PVC-Ringes wurde das Granulationsgewebe stumpf von der Faszia abpräpariert und anschließend auf einer Analysenwaage gewogen (Abb.6).

Das Abpräparieren und Wiegen des Gewebes erfolgte als Blindversuch, da zu Versuchsbeginn die Käfige vom Versuchsleiter mit einem zweiten Nummercode versehen worden waren.

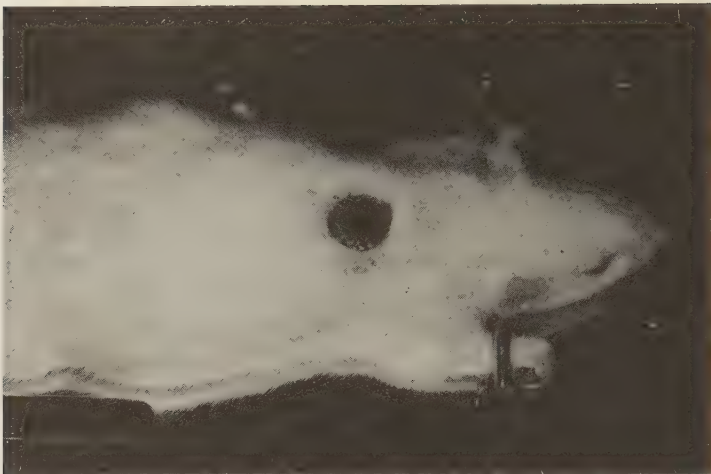


Abb. 6: Wundgranulationsgewebe nach Entfernung des PVC-Ringes am 9. Tag.

2.6. Statistische Analyse der Meßwerte

Als geeignetes Verfahren für die statistische Analyse der Ergebnisse erschien uns der t-Test für unverbundene Stichproben (16;89;117).

Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests sind:

- zwei voneinander unabhängige Stichproben
- die beiden Stichproben müssen normalverteilt sein
- die den Stichproben zugrundeliegenden Varianzen müssen gleich sein (F-Test)

Sinn des Tests ist es, herauszufinden, ob zwischen den Mittelwerten von Test- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied besteht. Dazu wird der t-Wert ermittelt und dieser mit dem Tabellenwert t_0 verglichen: ist t kleiner als t_0 wird die Nullhypothese, d.h. gleiche Mittelwerte angenommen. Wird t größer als t_0 besteht ein signifikan-

ter Unterschied zwischen den beiden Meßreihen.

Die Signifikanz kann für ein Signifikanzniveau von fünf, eins und 0.1 % angegeben werden. Signifikanz auf dem 0.1%-Niveau bedeutet eine Grenzwahrscheinlichkeit von 99.9%, d.h. das Ergebnis könnte mit 0.1%iger Wahrscheinlichkeit rein zufällig zustande gekommen sein.

Weitere statistische Werte:

Arithmetisches Mittel: $\bar{x} = n^{-1} \cdot \sum x$

Fallzahl:

$$n$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\sum x)^2 \cdot n^{-1}}{n - 1}}$$

Standardabweichung:

Varianz des Stichprobenmittels:

$$s_x^2 = s^2 \cdot n^{-1} = s \cdot \sqrt{n^{-1}}$$

Summe des Stichprobenumfangs:

$$n_1 + n_2$$

Freiheitsgrade bei zwei unverbundenen Stichproben:

$$n_1 + n_2 - 2$$

F-Wert:

$$\frac{s_1^2}{s_2^2}$$

t-wert:

$$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{n_1 - n_2}{n_1 \cdot n_2} \cdot \frac{x^2 - (\sum x)^2 \cdot n^{-1}}{n_1 + n_2 - 2}}}$$

3. Ergebnisse

3.1. Versuchsserie 1 a

Auswirkungen auf die Wundgranulation nach Bestrahlung mit 0.1 Gy.

Die Versuchsserie 1 a sollte klären, ob mit einer niedrig dosierten Röntgenweichstrahlung eine Stimulation der Wundgranulation erreicht werden kann.

Die Tiere wurden mit einer Dosis von 0.1 Gy und einer Bestrahlungszeit von 1.2 s" bestrahlt. Mit Hilfe eines Tubus mit dem Außendurchmesser des PVC-Rings wurde die Dosis nahezu ausschließlich auf das Wundgebiet appliziert; die Umgebung war mit ausreichend dickem Blei abgedeckt.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, beeinflusste die applizierte Dosis die Wundheilung weder in positiver noch in negativer Hinsicht. Zwar besteht eine leichte Abnahme bei der Versuchsgruppe von 1.4% gegenüber der Kontrollgruppe. Diese Abnahme aber ist nicht verwertbar, da sie statistisch nicht signifikant ist und damit rein zufällig zustande gekommen sein kann.

Graphische Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 7.

3.1. Versuchsserie 1 b

Auswirkungen auf die Wundgranulation nach Bestrahlung mit 0.5 Gy.

Die applizierte Strahlendosis betrug 0.5 Gy bei einer Bestrahlungszeit von 6 s".

Wie die Ergebnisse in Abbildung 7 zeigen, ist auch bei der Dosis von 0.5 Gy keine statistisch signifikante Zu- oder Abnahme des Granulationsgewebegewichts bei den bestrahlten Versuchstieren zu verzeichnen. Allerdings beträgt die Abnahme - verglichen mit der Versuchsserie 1 a - bereits 0.138 g bzw. 14% gegenüber dem Kontrollwert. Damit zeigt sich eine Tendenz zu einer deutlicheren Beeinträchtigung der Wundgranulation in Abhängigkeit von der Höhe der Strahlendosis.

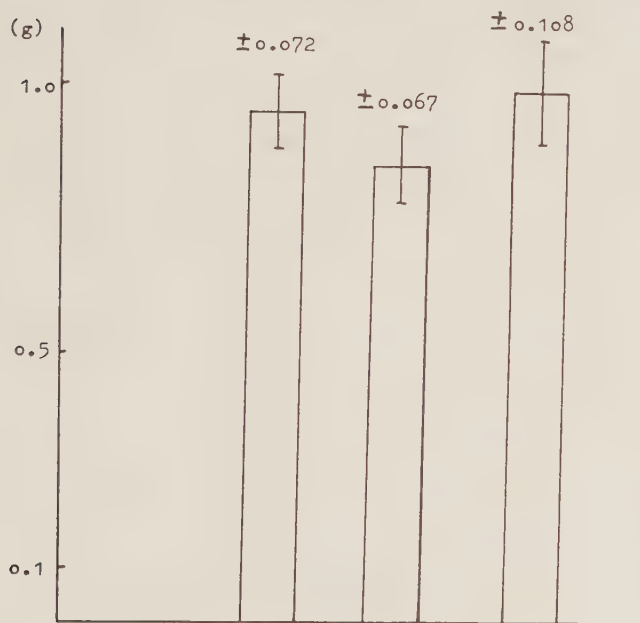
Graphische Darstellung siehe Abbildung 7.

Abb. 7: Durchschnittliches Feuchtgewicht des Granulationsgewebes nach Bestrahlung mit 0.1 Gy und 0.5 Gy.

Dosis	0.1 Gy	0.5 Gy	Kontrolle
Tierzahl	9	10	9
Bestrahlungszeit	1.2s"	6 s"	---

Auswertung des Granulationsgewebes

Durchschnittswert	0.972 g	0.848 g	0.986 g
Abweichung in %	- 1.4 %	- 14 %	---
Standardabweichung	0.218	0.211	0.326
Varianz	0.072	0.067	0.108
t-Test	n.s.	n.s.	---



3.2. Versuchsserie 2

Auswirkungen auf die Wundgranulation nach Bestrahlung mit 4 Gy.

Die Tiere wurden mit einer Einzeldosis von 4 Gy bestrahlt. Die Bestrahlungszeit betrug 49 Sekunden.

Das Gewicht des Granulationsgewebes der bestrahlten Versuchsgruppe wurde um 0.169 g auf 0.667 g vermindert. Dies entspricht einer prozentualen Abnahme von 20.2 % gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

Nach dem t-Test für unverbundene Stichproben ergibt das Versuchsergebnis eine statistische Signifikanz auf dem 5%-Niveau, d.h. die einmalige Applikation einer Röntgenweichstrahldosis von 4 Gy hemmt die Wundheilung - gemessen an unserem Tiermodell - statistisch signifikant.

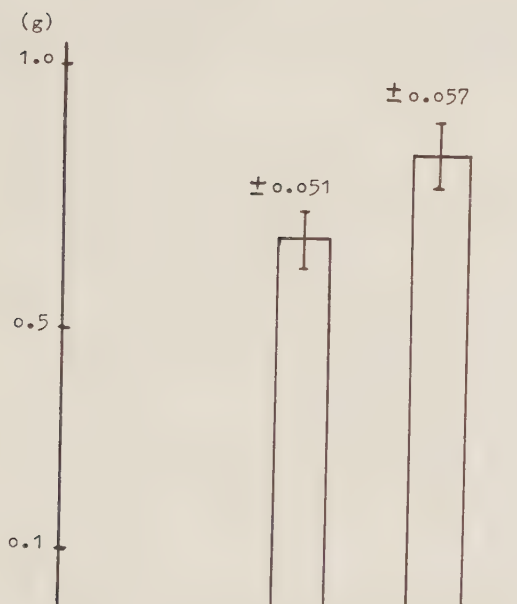
Graphische Darstellung in Abbildung 3.

Abb. 8: Durchschnittliches Feuchtgewicht des Granulationsgewebes nach Bestrahlung mit 4 Gy.

Dosis	4 Gy	Kontrolle
Tierzahl	8	9
Bestrahlungszeit	49 s"	---

Auswertung des Granulationsgewebes

Durchschnittswert	0.668 g	0.836 g
Abweichung in %	- 20.2 %	---
Standardabweichung	0.143	0.171
Varianz	0.051	0.057
t-Test	$p < 0.05$	---



3.3. Versuchsserie 3 a

Auswirkungen auf die Wundgranulation nach Bestrahlung mit 10 Gy.

Es wurde eine Strahlendosis von 10 Gy als Einzeldosis verabreicht, die Bestrahlungszeit betrug entsprechend 122 Sekunden.

Diese Versuchsserie mit der hohen Einzeldosis von 10 Gy zeigt im Vergleich mit der 4 Gy-Dosis die zunehmende Hemmung der Wundheilung - gemessen am Gewicht des gebildeten Granulationsgewebes - mit ansteigenden Strahlendosen.

Die Ergebnisse ergaben ein Gewicht von 0.677 g bei der bestrahlten Versuchsgruppe und 1.023 g bei der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Abnahme von 0.346 g bzw. 33.8% gegenüber der unbehandelten Kontrolle.

Im t-Test ergibt dies eine statistische Signifikanz auf dem 1%-Niveau, d.h. das Ergebnis ist hoch signifikant.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 9.

3.3. Versuchsserie 3 b

Auswirkungen auf die Wundgranulation nach Bestrahlung mit einer fraktionierten Dosis von 10 Gy.

Es wurde eine Gesamtdosis von 10 Gy in fünf Einzeldosen von je 2 Gy fraktioniert appliziert. Diese Einzeldosen wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Bestrahlungszeit von je 24 Sekunden und einer Gesamtbestrahlungszeit von 120 Sekunden verabreicht.

Die fraktionierte 10 Gy-Dosis sollte im Vergleich zur 10-Gy-Einzeldosis dazu dienen, die Auswirkungen der Fraktionierung deutlich zu machen.

Die Versuche ergaben eine Reduzierung des Granulationsgewebegewichts um 0.234 g bzw. 23 %.

Im t-Test errechnete sich für die gefundenen Werte eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau.

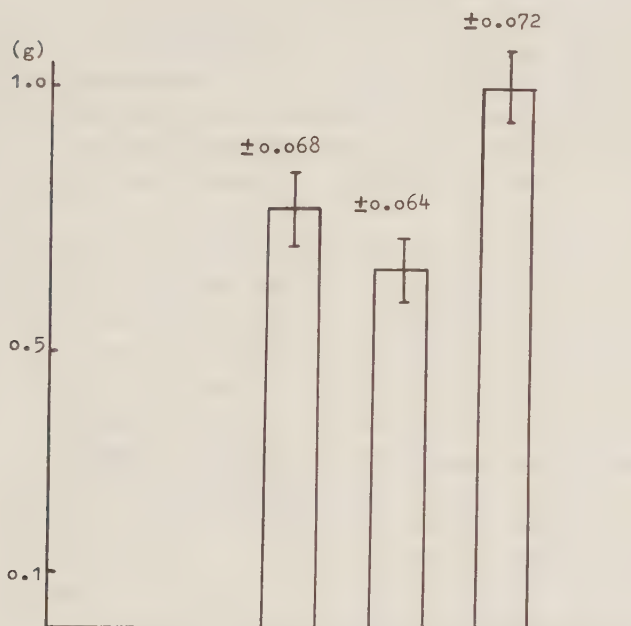
Graphische Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 9.

Abb. 9: Durchschnittliches Feuchtgewicht des Granulationsgewebes nach Bestrahlung mit 10 Gy als Einzel- und fraktionierte Dosis.

Dosis	5x2 Gy	10 Gy	Kontrolle
Tierzahl	8	11	12
Bestrahlungszeit	5x24 s"	122 s"	---

Auswertung des Granulationsgewebes

Durchschnittswert	0.789 g	0.677 g	1.023 g
Abweichung in %	- 23 %	- 33.8 %	---
Standardabweichung	0.193	0.212	0.254
Varianz	0.068	0.064	0.072
t-Test	$p < 0.05$	$p < 0.01$	---



3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Bestrahlung einer Hautwunde mit Röntgenweichstrahlen führt zu einer Hemmung der Bildung von Granulationsgewebe.

Dieser Effekt ist dosis- und zeitabhängig.

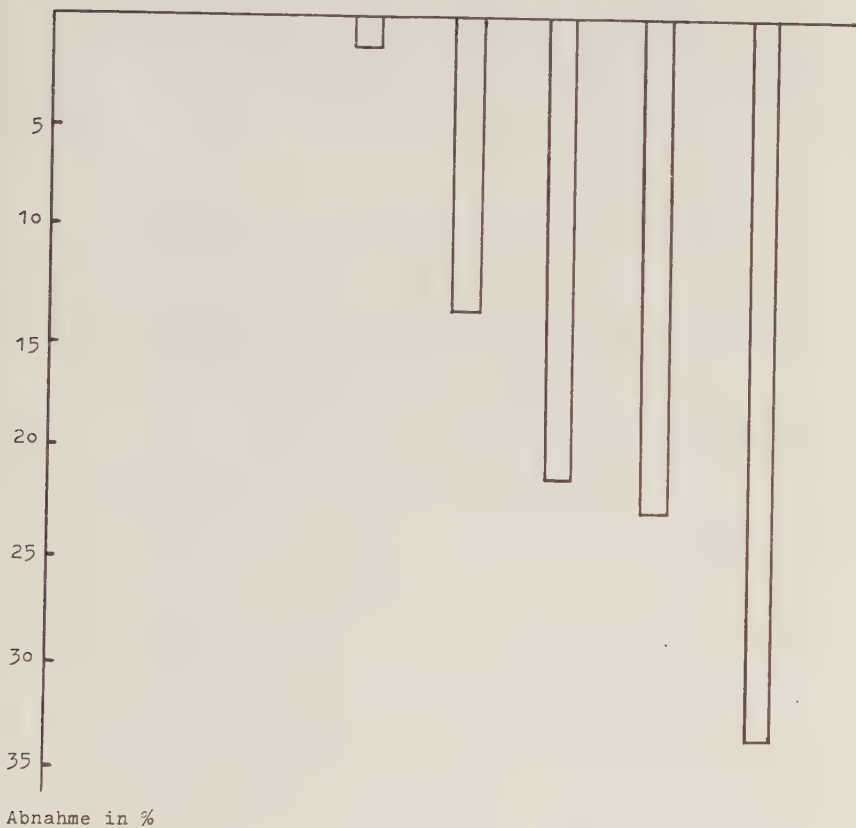
Die Anwendung von 0.1 Gy und 0.5 Gy führt zu einer meßbaren Verringerung der Wundgranulation, die allerdings statistisch nicht signifikant ist.

Die Einzeldosen von 4 Gy und 10 Gy führen zu einer Verminderung des Granulationsgewebes bis zu 30 % gegenüber den unbehandelten Kontrollen. Aus dem direkten Vergleich dieser beiden Dosen wird die dosisabhängige Störung der Wundheilung deutlich, d.h. höhere Dosen vermindern die Wundgranulation in stärkerem Ausmaß als niedrig dosierte Bestrahlungen.

Wird eine Einzeldosis (in der vorliegenden Arbeit eine Dosis von 10 Gy) fraktioniert (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Gy), d.h. die Gesamtdosis über einen längeren Zeitraum verabreicht, ist die Wundgranulation gegenüber der entsprechenden Einzeldosis weniger stark vermindert.

Bei unseren Versuchen führte die Bestrahlung mit der fraktionierten 10 Gy-Dosis zu einer Reduktion von 23 %, während die 10 Gy-Einzeldosis die Wundgranulation um 33 % herabsetzte. Auch wenn der Unterschied zwischen Einzeldosis und fraktionierter Dosis statistisch nicht signifikant ist, zeigt er deutlich den Effekt der Fraktionierung: die als Bestrahlungsfolge anzusehende Reduktion der Wundgranulation läßt sich durch die Fraktionierung herabsetzen. Eine graphische Darstellung der gewonnenen Ergebnisse findet sich in Abbildung 10.

Abb. 10 : Zusammenfassung der Ergebnisse



4. Diskussion der Ergebnisse

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, den Einfluß von Röntgenweichstrahlen unterschiedlicher Dosis auf die dermale Wundheilung quantitativ zu erfassen. Als Grundlage der Messungen diene - als ein Parameter der Wundheilung - das Gewicht des Granulationsgewebes.

4.1. Die Wundheilung

Die Wundheilung - die unmittelbar nach der Wundsetzung beginnt - stellt einen komplexen Prozeß aus Kontraktion, Granulation und Epithelisierung dar, da bei tieferen Hautdefekten - wie in unserem Fall experimentell gesetzt - vor der epithelialen Regeneration die Wunde durch Verschorfung, Kontraktion und einsprießendes Granulationsgewebe verschlossen und aufgefüllt werden muß.

Unmittelbar durch die Wundsetzung kommt es zu einer Blutung mit Austritt von Fibrin und zellulären Elementen, die die Wunde primär abdichten und weitere Flüssigkeitsverluste verhindern (82).

Bereits wenige Stunden später erscheinen im Wundgebiet neutrophile Granulozyten, die degranulieren, zur Wundoberfläche wandern und dort absterben (82). Gleichzeitig mit ihnen finden sich, allerdings zahlenmäßig weit geringer, Makrophagen, die einerseits Nekrosen, Zelltrümmer und Keime phagozytieren, andererseits chemotaktische Substanzen enthalten, die eine stimulierende Wirkung auf Fibroblasten und die Gefäßneubildung auszuüben scheinen (82;120).

Gegen Ende dieser sogenannten "inflammatory phase" (85) kommt es zu einer starken Vermehrung der Fibroblasten, deren Herkunft nicht restlos geklärt ist (13;15;44). Sie bilden ein dichtes Synzytium (121), nach dessen vollständiger Ausbildung die Fibroblasten beginnen, Kollagen zu produzieren. Außerdem sind Fibroblasten für eine Reihe

weiterer wichtiger metabolischer Funktionen verantwortlich: sie produzieren das Enzym Kollagenase (57;102), sämtliche Isotypen des Bindegewebes, sowie die Bindegewebsgrundsubstanz, bestehend aus neutralen und sauren Mukopolysacchariden (20), Hyaluronsäure, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat (10), Glykosaminoglykanen (57;102) und Proteoglykanen (124). Als wichtige Verbindungssubstanz zwischen Fibroblast und Kollagenfaser wird Fibronectin sezerniert (32). Als Folge dieser verstärkten Ausbildung des Kollagenfasernetzwerks und der Grundsubstanz wird die mechanische Reißfestigkeit der Wunde größer.

Parallel zu diesen produktiven Vorgängen im Wundgebiet kommt es zur Umwandlung einiger Fibroblasten in kontraktile Zellen, den sogenannten Myofibroblasten. Diese besitzen die Fähigkeit zur Kontraktion ähnlich der glatten Muskulatur (18;53). Sie bewirken die Kontraktion der Wunde, sind zu diesem Zeitpunkt der Wundheilung zahlreich im Gewebe nachzuweisen, fehlen in Narben aber beinahe vollständig (53).

Mit Zunahme der Fibroblasten setzt die Gefäßneubildung ein, ausgehend vom Endothel verbliebener Gefäße in der Wundumgebung. Sie wachsen in das Wundgebiet ein und bilden ein dichtes Anastomosengeflecht (82). Dies ist notwendig, um den hohen Nähr- und Sauerstoffbedarf dieses stark wachsenden Gewebes zu decken. Mit dem Rückgang der Kollagensynthese und der metabolischen Funktionen der Fibroblasten bilden sich auch die sehr zahlreichen Kapillaren wieder zurück, so daß aus dem anfänglich kapillarreichen, zellreichen und stoffwechselaktiven Gewebe eine vergleichsweise gefäßarme, nahezu zellfreie Narbe mit dichten Kollagenbündeln entsteht (15;82).

Die Synthese von Kollagen, Elastin und Bindegewebsgrundsubstanz dauert ungefähr vierzehn Tage (51). Ihre Funktion ist, durch die Bildung von Granulationsgewebe den tiefen Hautdefekt voluminmäßig aufzufüllen und damit die Reepithelisierung zu ermöglichen.

Diese beginnt mit einer erhöhten Zellaktivität in der Basalzellschicht der Epidermis einige hundert Zellen seitlich der Wundränder und läuft in Wellen auf das Wundgebiet zu (27). Die Reepithelisierung erfolgt nicht direkt an der Oberfläche, an der die neugebildeten Epithelzellen austrocknen würden, sondern etwas unterhalb der Oberfläche, wo Wasser und Nährstoffe zur Verfügung stehen (15). Die Epithelproliferation hält solange an, bis die Wunde von einer schmalen Epithellage bedeckt ist, im Anschluß daran erfolgt die Abstoßung des Wundschorfs (82). Die Kontinuität der Haut ist wiederhergestellt.

4.2. Der Einfluß von Röntgenweichstrahlen auf die Wundheilung.

Der hier kurz skizzierte Vorgang der Wundheilung stellt einen sehr komplexen Prozeß dar, der durch eine Reihe chemischer, biologischer und physikalischer Faktoren beeinflusbar ist.

Eine Förderung der Wundheilung läßt sich durch die Optimierung der Ernährungssituation (76) und ausreichende Sauerstoffversorgung (83) erreichen. Im Tierexperiment zeigt auch die Bestrahlung mit einem Helium-Neon-Laser eine vermehrte Granulation gegenüber den unbestrahlten Kontrolltieren (12). Wesentlich zahlreicher sind die physikalisch-chemischen und biologischen Faktoren, die eine Verzögerung der Wundheilung bewirken. So hemmen zahlreiche Chemikalien und Medikamente die Wundheilung (18;20;46;85). An biologischen Hemmfaktoren ist die mikrobielle Besiedlung von Wunden, z.B. mit *Candida albicans*, zu nennen (103), aber auch Mangelernährung des Organismus scheint die Wundheilung hemmend zu beeinflussen (76).

An physikalischen Größen sind Laserlicht (12), Hypothermie (30), Hypoxie (83), UV-Licht und vor allem die Wechselwirkungen zwischen Wundheilung und radioaktiver Strahlung zu nennen.

Bei unseren eigenen Versuchen fanden wir eine Abnahme des Granulationsgewebegewichts in Abhängigkeit von der Dosis und der Bestrahlungszeit. Bei dem von uns verwendeten Tiermodell wurde als Parameter der Wundheilung die Wundgranulation gemessen, während die weiteren Mechanismen des Wundverschlusses - wie Kontraktion, Reifung und Umbildung des Kollagens und Epithelisation - auf Grund des Wundmodells nicht berücksichtigt und gemessen werden konnten.

Wir konnten Ergebnisse vorliegender Arbeiten, die über einen positiven Effekt auf die Wundheilung berichten, nicht bestätigen.

Die Gründe für die vorliegenden Ergebnisse liegen in den Auswirkungen der Röntgenweichstrahlen auf Zellen und Gewebe, die nachfolgend diskutiert werden.

4.2.1. Die antiproliferative Wirkung.

Ein gewichtiger Grund für die oben angeführten Auswirkungen der Röntgenweichstrahlung liegt in einer Suppression der Zell- und Gewebeproliferation. Bei der Einwirkung von Röntgenstrahlen kommt es durch direkte Wechselwirkungen mit organischen Makromolekülen (target theory) zu Schäden und Störungen im molekularen Aufbau der DNA, RNA und der Enzymsynthese (29;106); Membranen an Zellen und Zellorganellen werden geschädigt, es kommt zu Entgleisungen der Elektrolytkonzentrationen und damit zu Änderungen der Membranpotentiale (49). Diese Schäden führen zur Schwellung der Zellorganellen - vor allem der Mitochondrien (106) - zur Herabsetzung der Beweglichkeit und Phagozytosebereitschaft bei Leukozyten (29), zu Chromosomenabnormitäten mit verzögertem Mitoseeintritt und einer Herabsetzung der Vermehrungsfähigkeit (106).

Histologisch manifestieren sich diese Veränderungen des Zellstoffwechsels in einem Absinken der Lymphozyten-, Plasmazellen- und Mastzellenanzahl. Auch die Fibroblasten sind deut-

lich reduziert (126). An der einzelnen Zelle finden sich pathologische Mitosen mit Kernödem oder Karyolyse (92). Im Ablauf der Wundheilung sind - neben den Zellen der Abwehrreihe - besonders stark Fibroblasten und die Endothelien neugebildeter Gefäße betroffen.

Die Fibroblasten nehmen auf Grund ihrer umfangreichen metabolischen Funktionen eine zentrale Rolle im Geschehen der Wundheilung ein. Sie produzieren die Fasern des Bindegewebes sowie die Bindegewebsgrundsubstanz (10;121), Glykosaminoglykane (57;102) und Proteoglykane (124). Durch die Umwandlung einiger Fibroblasten zu kontraktile Myofibroblasten wird ihre wichtige Rolle bei der Wundkontraktion deutlich (18;53), möglicherweise steuern sie auch die Zellimmigration, Phagozytose und Zellausreifung (73). Eine Schädigung der Fibroblasten durch Röntgenweichstrahlen muß demnach weitreichende Folgen im Ablauf der Wundheilung haben.

Histologisch manifestieren sich diese Auswirkungen der Bestrahlung in der Reduktion der Fibroblastenzahl (42;80;126), in einer Abnahme des mitotischen Index (1) und in Zellatypien (80): es kommt zur Volumenzunahme der Zellen mit abnormen Mitosen (1;42;92), Riesenkernen (92) und zur Kernaufsplitterung (1).

Funktionell führen diese morphologischen Atypien zu einer Abnahme der Kollagenproduktion (2), zur Bildung von Kollagenfasern mit verringertem Durchmesser (20) und als Folge davon zu einer verminderten Reißfestigkeit der Wunde (46). Auch die Wundkontraktion - eine Funktion der Fibroblasten bzw. Myofibroblasten - ist durch die Bestrahlung gestört (45;82).

Die aufgezeigten strahlungsbedingten Fibroblastenstörungen lassen sich in ähnlichem Umfang auch an den Endothelien nachweisen. Bei ungestörtem Heilungsverlauf entstehen aus den Endothelien der am Wundrand verbliebenen Gefäße durch Proliferation dichte Anastomosengeflechte, die für die Er-

nährung des neu gebildeten Granulationsgewebes verantwortlich sind. Diese Endothelien sind in hohem Maße strahlensensibel (9), es kommt als Folge der Bestrahlung zu einer ausgeprägten Hemmung der Endothelproliferation; es bildet sich lediglich ein lichtetes Netz von Gefäßen aus (42;126). Das wachsende Granulationsgewebe ist aber in hohem Maße auf eine ausreichende Nähr- und Sauerstoffversorgung angewiesen; die mangelnde Gefäßneubildung führt deshalb zu einer reduzierten Nährstoffversorgung mit schwerwiegenden Wundheilungsstörungen (42;85).

Allein die antiproliferative Wirkung der Röntgenstrahlen erklärt, daß der komplizierte Regelkreis der Wundheilung an mehreren Stellen unterbrochen ist und Wundheilungsstörungen die Folge sein können.

4.2.2. Auswirkungen auf das Gefäßsystem

Neben der antiproliferativen Wirkung auf das wachsende Gewebe führen Röntgenstrahlen auch zu Schäden an den bereits vorhandenen Gefäßen. Die Folge ist eine mangelhafte Versorgung des Gewebes mit geringer Wundgranulation und mangelhafter Faserneubildung (83;84).

Röntgenbestrahlungen können zu einer Steigerung der Gefäßpermeabilität führen, die vermutlich durch Histamin ausgelöst wird. Durch die Bestrahlung scheint es zu einer Degranulation der Mastzellen zu kommen, wobei Histamin, Heparin, Serotonin und Bradykinin frei werden. Diese Mediatoren steigern die Gefäßpermeabilität und führen zu einem Austritt von Blutplasmabestandteilen in das Gewebe (128).

Strahlendosen ab 1 Gy schädigen Endothelien und Adventitiazellen der kleineren Gefäße mit Quellung, Endothelablösung und Gefäßwandnekrosen. Die Wandnekrosen haben irreversible Thrombosierungen der kleinen Gefäße zur Folge, wobei dies besonders ausgeprägt im Granulationsgewebe der Fall ist (9; 128). Der Verschuß der Gefäße und die Schäden am Endothel,

die die Gefäßneubildung blockieren, verhindern eine ausreichende Versorgung des Wundgebietes mit Granulozyten, Sauerstoff und anderen wichtigen Nährstoffen. Nekrosen und Stoffwechselendprodukte können aus dem Wundgebiet nicht im notwendigen Ausmaß abtransportiert werden. Folgen dieser Veränderungen sind die oben erwähnten Wundheilungsstörungen.

4.2.3. Die antiphlogistische Wirkung

Röntgenstrahlen in niedriger Dosierung wirken antiinflammatorisch (5;14;37;81). Die allgemeine entzündliche Reaktion, durch Exsudation und Einwanderung von Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten gekennzeichnet, wird unterdrückt. Vor allem bei Lymphozyten ist ein deutliches Absinken im bestrahlten Areal erkennbar (126), auch Plasmazellen scheinen vermindert zu sein (127). Das Monozyten-Phagozyten-System wird vermutlich ebenfalls geschädigt. Die Antikörperbildung kann nach Bestrahlungen vermindert sein (127). Unklar ist hier lediglich, ob das Monozyten-Phagozyten-System direkt durch die Bestrahlung geschädigt wird oder lediglich die Abwehrzellen ihre metamorphotische Potenz verlieren (127). Die oben erwähnten Autoren sahen in der antiexsudativen und antiinflammatorischen Wirkung der Bestrahlung den Grund für eine - teilweise - beschleunigte Wundheilung. Dieser Ansicht muß allerdings widersprochen werden: die Entzündung, die nach einer Wundsetzung beginnt, ist ein wichtiger Bestandteil einer regelmäßigen Wundheilung. Sie führt zur Einwanderung von Makrophagen und Granulozyten in das Wundgebiet, die einerseits bestehende Nekrosen beseitigen, andererseits eingedrungene Keime durch Phagozytose zerstören und so einen regelgerechten Wundverschluß ermöglichen.

Auch das bei der Wundheilung entstehende Exsudat hat in diesem Zusammenhang eine wichtige Funktion zu übernehmen: der saure pH. der im Wundgebiet während der Entzündungsphase herrscht, führt zur Aktivierung lysosomaler Enzyme, die gefäßaktiv wirken (46) und damit den Austritt von Flüssig-

keit in das Gewebe verursachen, d.h. die Gefäße werden "leck" (82).

Dieses Exsudat führt zu einer besseren Nährstoffversorgung des Gewebes (82), vermeidet eine stärkere Austrocknung (84), schützt vor Infekten, da es Immunglobuline enthält und zudem eine leukozytenunterstützende Funktion hat (82). Bei Wegfall des Exsudates kommt es demnach wesentlich leichter zu Wundinfektionen mit verschiedensten Keimen, die die Wundheilung empfindlich stören (83;84;103).

Die Funktionen des Exsudates machen deutlich, daß die anti-exsudative Wirkung der Röntgenbestrahlung im Normalfall die Wundheilung nicht beschleunigt, sondern im Gegenteil durch eine höhere Infektanfälligkeit, Austrocknung der Wunde und Verschlechterung der Ernährungssituation als weitere Ursache für die Hemmung der Wundheilung durch Röntgenstrahlen angesehen werden muß.

4.2.4. Der gewebedestruierende Effekt

Bei Strahlendosen über 10 Gy findet man im Wundgebiet ein Verbleiben des Wundsekretes und des Fibrins über den normalen Zeitraum hinaus (126). Es kommt durch den gewebedestruierenden Effekt zu Nekrosen und Ulzera (79;127). Dies führt in zweierlei Hinsicht zu einer Verlängerung der Wundheilung: Bevor ein geregelter Ablauf der Wundheilung einsetzen kann, müssen nekrotische Gewebebezirke durch Phagozytose und enzymatischen Abbau beseitigt werden. Je größer die nekrotischen Bezirke sind, desto länger dauert dies, zumal die Funktion der phagozytierenden Zellen - vor allem der Histiozyten und der Granulozyten - durch Strahlenschäden an den Gefäßen und an den Zellen selbst eingeschränkt ist (127). Sich zersetzende Gewebe und Nekrosen führen durch ihr Milieu, dem Vorhandensein von Nährstoffen und den günstigen chemischen Voraussetzungen zu einem leichten Angehen von Infektionen der verschiedensten Erreger (83). So kommt

es bei Nekrosen nach Röntgenbestrahlung wesentlich leichter zu Wundinfektionen, die wiederum eine verlangsamte Wundheilung bewirken (4).

Zur Problematik der Strahlenulzera gilt es allerdings kritisch anzumerken, daß nur hohe Strahlendosen primär zu Nekrosen und Ulzerationen an der Haut führen.

Bei unseren eigenen Versuchen konnten wir bei keinem der Versuchstiere eine entsprechende Entwicklung feststellen. Die Auswertung der vorliegenden Literatur verdeutlicht ebenfalls, daß mit Ulzerationen als Folge der Bestrahlung erst ab Einzeldosen von 13 Gy (79) zu rechnen ist. Wird die angewandte Strahlendosis auf 20 Gy gesteigert, sind in mehr als fünfzig Prozent der Fälle Ulzerationen und Strahlennekrosen zu verzeichnen (1;24;109).

Der oben aufgeführte Mechanismus dürfte demnach bei unseren eigenen Versuchen, bei denen deutlich niedrigere Dosen verwendet wurden, kaum von Bedeutung sein.

4.3. Klinischer Interpretationsversuch der vorgelegten Untersuchung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen deutlich, daß bei Röntgenweichstrahlen in Bezug auf ihre biologische Wirkung der supprimierende Effekt eindeutig dominiert und stimulierende Wirkungen auf die Wundheilung nicht zu verzeichnen sind. Deshalb bleibt die Hauptindikation der Röntgenweichstrahlen die Behandlung maligner Prozesse (9;10).

Die Röntgenbestrahlung benigner Dermatosen ist durch die verbesserte medikamentöse Therapie in den letzten Jahren erheblich eingeschränkt worden. Sie sollte unter strengster Indikationsstellung nur eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsverfahren erfolglos waren und durch die Bestrahlung keine Schäden zu erwarten sind (9;10).

Der Versuch, mittels Röntgenbestrahlung eine Anregung der Wundheilung zu erzielen, läßt sich durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht befürworten. Die Bestrahlung chronischer Wundheilungsstörungen wie z.B. Dekubitus, sekundär infizierte Defektwunden, Ulzera auf dem Boden immunologischer Störungen oder arterieller/venöser Durchblutungsstörungen, aber auch das im dermatologischen Krankengut sehr häufige "Ulcus cruris" stellen keine Indikation für die Röntgenweichstrahltherapie dar.

Gerade hinter dem letztgenannten Krankheitsbild, dem "Ulcus cruris", verbirgt sich häufig ein komplexes ätiopathogenetisches Geschehen, wobei am Anfang des pathologischen Ablaufs oft arterielle und/oder venöse Zirkulationsstörungen bei gleichzeitiger bakterieller /mykotischer Sekundärbesiedlung stehen (103).

Zwar bildet auch beim "Ulcus cruris" - ähnlich wie bei dem von uns verwendeten Tiermodell - die Auffüllung des Gewebedefekts mit Granulationsgewebe die Voraussetzung für die Reepithelisierung und Heilung. Auf diesen Vorgang der Granulation mittels Röntgenweichstrahlen einen stimulierenden Effekt auszuüben, ist auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht wahrscheinlich. Vielmehr gilt es, die therapeutischen Bemühungen auf die häufig zugrunde liegenden venösen und/oder arteriellen Zirkulationsstörungen bzw. die bakterielle und mykotische Sekundärbesiedlung zu konzentrieren.

Eine andere Störung der Wundheilung - die Keloidbildung - scheint unter dem Gesichtspunkt der proliferationshemmenden Wirkung der Röntgenweichstrahlen eher einer Therapie zugänglich zu sein.

Keloide stellen scharf umschriebene hypertrophische Fibrosierungen der Haut dar, die im Gegensatz zu hypertrophischen Narben keine spontane Rückbildungstendenz erkennen lassen (11).

Die Ätiologie der Keloide ist ungeklärt, neuere Untersu-

chungen sprechen für ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren: neben einer nachweisbaren familiären Häufung, die für eine genetische Disposition spricht (11), deuten der erhöhte Gehalt von Testosteronrezeptoren in Keloiden auch auf eine gewisse hormonelle Beeinflussung hin (11). Jüngst wurden in Keloiden auch vermehrt IgG und antinukleäre Antikörper gegen Fibroblasten nachgewiesen (11), die auf eine immunologische Genese der Keloide hindeuten könnten.

Trotz der ungeklärten Ätiologie von Keloiden lassen sich histologisch und histochemisch deutliche Unterschiede gegenüber der normalen Narbenbildung aufzeigen.

Die Zeit der Kollagensynthese ist erheblich verlängert (53), es wird ca. zwanzigmal mehr Kollagen gebildet (11). Des weiteren sind der Gehalt an Hyaluronsäure (54), sulfierten Glykosaminoglykanen (54), Fibronectin (11), Kollagenaseinhibitoren (11) und alpha-1-anti-Trypsin (11) deutlich erhöht.

Diesen histochemischen Veränderungen entsprechen die histologischen Unterschiede. Keloide sind gegenüber normalen Narben reicher an Fibroblasten, Bindegewebsgrundsubstanz und Gefäßen (54). Es finden sich zahlreiche frühe Fibroblastenformen (54), die auf die hohe Proliferationsrate hindeuten. Die Fibroblasten zeigen nicht die in Narben übliche Anordnung, sondern bilden gemeinsam mit Myofibroblasten und Kollagenfasern große nichtgekapselte Knoten (10;11).

Es scheint sich bei Keloiden um einen fehlgesteuerten Vernarbungsprozeß zu handeln, der eine wesentlich größere Proliferationsrate als Narben besitzt (64).

Unter diesem Gesichtspunkt scheint eine Röntgenbestrahlung mit ihrer proliferationshemmenden Wirkung sinnvoll (9;10; 11;61;63). Durch die Bestrahlung ist es möglich, die vermehrte Fibroblastenaktivität, die Bildung von Kollagen und Bindegewebsgrundsubstanz sowie die Gefäßproliferation zu hemmen und die Ausbildung von Keloiden zu verhindern(11). So zeigt die Röntgenweichstrahltherapie bei der Behandlung

von Keloiden gute Erfolge (11;61). Allerdings scheint es - aus Gründen des Strahlenschutzes und der komplexen Ätiologie der Keloide - sinnvoll, ein kombiniertes therapeutisches Vorgehen zu wählen, bei dem neben radiologischen auch konservativ-medikamentöse und chirurgische Maßnahmen ergriffen werden (11;61).

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Material und Methode

Der Einfluß von Röntgenweichstrahlen auf die Wundheilung wurde in einer Blindstudie an 76 Ratten untersucht.

Als Parameter für die Wundheilung wurde das Einsprossen von Granulationsgewebe in einen Polyvinylchloridzylinder gemessen, der den Tieren am Rücken implantiert war. Der Zylinder verhindert Kontraktion und Epithelisierung der Wundfläche und ermöglicht eine ungestörte Granulation im Wundgebiet. Das Gewicht des Granulationsgewebes ist ein Maß für die Wundheilung.

Die Bestrahlungen wurden an einem Dermopan II mit der Einstellstufe III und einer Ausgangsspannung von 43 KV durchgeführt.

Der Fokus-Haut-Abstand betrug 15 cm, die Gewebehalbwertstiefe 6 mm.

Die Bestrahlung - unmittelbar im Anschluß an die Implantation des Polyvinylchloridzylinders - erfolgte mit einem Tubus mit dem Außendurchmesser des implantierten Rings, so daß ausschließlich das Wundgebiet der Strahlung ausgesetzt war. Das umgebende Gewebe war zum Schutz vor Strahlung mit ausreichend dickem Blei abgedeckt.

Angewandte Strahlendosen

Die applizierten Dosen betrugen 0.1 Gy bei einer Bestrahlungszeit von 1.2 s, 0.5 Gy bei 6 s, 4 Gy bei 49 s und 10 Gy bei 122 s. Die Bestrahlung erfolgte jeweils als Einzeldosis.

Eine weitere Versuchsgruppe wurde mit einer 10 Gy-Gesamtdosis fraktioniert bestrahlt: an fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurden Einzeldosen von je 2 Gy und einer Bestrahlungszeit von je 24 s (Gesamtbestrahlungszeit 120 s) verabreicht.

Ergebnisse der Bestrahlungen

Die Bestrahlungen mit Röntgenweichstrahlen führten zu einer meßbaren Verminderung der Wundgranulation.

Der Effekt war dosis- und zeitabhängig.

Eine Stimulation der Wundgranulation durch Röntgenweichstrahlen konnte bei keiner der Versuchsgruppen nachgewiesen werden.

Die Applikation der Einzeldosen von 0.1 Gy und 0.5 Gy ergab ein um 1.4 % bzw. 14 % reduziertes Gewicht des Granulationsgewebes bei den Versuchstieren. Die gefundenen Ergebnisse ergaben nach dem t-Test für unverbundene Stichproben keine statistische Signifikanz.

Bei den Bestrahlungen mit den Einzeldosen von 4 Gy und 10 Gy war das Gewicht des Granulationsgewebes um 20.2 % bzw. 33.8 % gegenüber den unbestrahlten Kontrolltieren vermindert. Im t-Test ergaben diese Ergebnisse eine statistische Signifikanz auf dem 5 %- bzw. 1 %-Niveau.

Die fraktionierte Strahlendosis, bestehend aus fünf Einzeldosen von je 2 Gy, verminderte die Wundgranulation ebenfalls statistisch signifikant. Das Gewicht des Granulationsgewebes war um 23 % geringer als bei den Kontrolltieren.

Die statistische Auswertung ergab eine Signifikanz auf dem 5 %-Niveau.

Beurteilung der Ergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, daß eine Stimulation der Wundgranulation durch keine der applizierten Dosen bewirkt wurde. Vielmehr bestand die Auswirkung der Bestrahlung in einer Verminderung des Granulationsgewebes.

Dieser Effekt war abhängig von der applizierten Dosis und dem Zeitraum, über den die Bestrahlung verteilt war.

Die Dosisabhängigkeit wird im Vergleich der vier Einzeldosen von 0.1 Gy, 0.5 Gy, 4 Gy und 10 Gy deutlich: wäh-

rend die 0.1 Gy-Dosis lediglich eine minimale Verminderung der Wundgranulation von 1.4 % verursacht, steigt dieser Effekt auf über 30 % bei der 10 Gy-Einzeldosis an.

Der Vergleich der 10 Gy-Einzeldosis und der fraktionierten 10 Gy-Gesamtdosis zeigt, daß der hemmende Effekt der Röntgenweichstrahlung auf die Wundgranulation auch zeitabhängig ist. Falls die gleiche Gesamtdosis über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, d. h. fraktioniert wird, ist die Gewichtsreduktion des Granulationsgewebes geringer ausgeprägt als bei der entsprechenden Einzeldosis.

Die Ergebnisse wurden mitgeteilt und diskutiert.

6. Anhang

6.1. Maßzahltabellen der in den Versuchsserien 1-3 ermittelten Gewichte des Granulationsgewebes, der Tiergewichte und der Bestrahlungszeiten.

Versuchsserie 1

Tiernummer	Bestrahlungsdosis in Gy	Tiergewicht in g	Feuchtgewicht des Granulationsgewebes in g	Bestrahlungszeiten in s
1	0.1	250	0.855	1.2
2	0.1	300	0.703	1.2
3	0.1	260	1.261	1.2
4	0.1	270	0.983	1.2
5	0.1	360	0.979	1.2
6	0.1	290	1.158	1.2
7	0.1	210	0.858	1.2
8	0.1	300	0.687	1.2
9	0.1	250	1.262	1.2
10	0.5	230	1.099	6
11	0.5	240	0.756	6
12	0.5	290	0.781	6
13	0.5	240	0.713	6
14	0.5	240	0.761	6
15	0.5	220	0.494	6
16	0.5	320	0.743	6
17	0.5	270	0.948	6
18	0.5	240	1.221	6
19	0.5	310	0.963	6

Fortsetzung nächste Seite

Tier- nummer	Bestrahlungs- dosis in Gy	Tiergewicht in g	Feuchtge- wicht des Granulations- gewebes in g	Bestrah- lungszei- ten in s
20	-	270	0.907	-
21	-	270	0.904	-
22	-	480	0.943	-
23	-	510	1.414	-
24	-	200	0.361	-
25	-	480	1.252	-
26	-	500	0.691	-
27	-	440	1.132	-
28	-	430	1.272	-

Versuchsserie 2

Tier- nummer	Bestrahlungs- dosis in Gy	Tierge- wicht in g	Feuchtge- wicht des Granulations- gewebes in g	Bestrah- lungszei- ten in s
29	4	320	0.355	49
30	4	310	0.602	49
31	4	360	0.829	49
32	4	300	0.699	49
33	4	250	0.729	49
34	4	320	0.712	49
35	4	300	0.697	49
36	4	300	0.719	49
37	-	260	0.599	-
38	-	320	0.795	-
39	-	310	0.708	-
40	-	290	0.681	-
41	-	300	1.074	-
42	-	300	1.111	-
43	-	290	0.833	-
44	-	280	0.790	-
45	-	350	0.934	-

Versuchsserie 3

Tier- nummer	Bestrahlungs- dosis in Gy	Tierge- wicht in g	Feuchtge- wicht des Granulations- gewebes in g	Bestrah- lungszei- ten in s
46	5x2	280	0.599	5x24
47	5x2	300	0.689	5x24
48	5x2	260	0.684	5x24
49	5x2	320	1.114	5x24
50	5x2	310	0.961	5x24
51	5x2	300	0.856	5x24
52	5x2	320	0.855	5x24
53	5x2	290	0.558	5x24
54	10	300	0.564	122
55	10	310	0.679	122
56	10	310	0.878	122
57	10	310	0.413	122
58	10	310	0.617	122
59	10	290	1.221	122
60	10	330	0.616	122
61	10	310	0.655	122
62	10	310	0.647	122
63	10	290	0.606	122
64	10	310	0.553	122
65	-	320	0.888	-
66	-	310	1.029	-
67	-	310	1.085	-
68	-	320	1.185	-
69	-	300	0.691	-
70	-	350	0.689	-
71	-	290	1.436	-
72	-	320	1.318	-
73	-	340	0.797	-
74	-	300	0.829	-
75	-	310	1.313	-
76	-	360	1.020	-

6.2. Synopsis zur geschichtlichen Entwicklung der Radiologie

- 1895 Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W.C. Röntgen in Würzburg.
- 1896 Beginn der Röntgentherapie durch L. Freund in Wien. Erstes Angiogramm an Leichenhänden durch Haschek und Lindenthal.
- 1900 Beginn der Lungenröntgendiagnostik in größerem Ausmaß.
- 1903 Einführung der Tiefentherapie durch Perthes.
- 1904 Entwicklung der breiigen Rieder-Mahlzeit auf Wismutbasis durch H. Rieder in München und damit weite Verbreitung der Kontrastdarstellung des Magen-Darm-Kanals.
- 1905 Arthrografie mittels Luft durch Robinson und Werndorff.
- 1906 Die erste Doppelkontrastdarstellung des Magens gelingt Holzknacht und Braun.
- 1910 Urethrografie von Cunningham und Hysterografie von Rindfleisch.
- 1912 Entwicklung der intraperitonealen Gasfüllung (Pneumoperitoneum) durch A. Lorey in Hamburg.
- 1913 Entwicklung der Hochvakuumglühkathodenröhre durch W.D. Coolidge und der beweglichen Streustrahlenblende durch G. Bucky in Berlin.
- 1915 Bronchografie durch Stewart und Lynah.
- 1918 Entwicklung der Ventrikulografie durch W.A. Dandy mittels direkter Insufflation von Luft in die Hirnventrikel.
- 1919 Enzephalografie durch direkte Insufflation in den Wirbelkanal durch Dandy.
- 1921 Erste Myelografie durch Sicard und Forestier. Entwicklung des Prinzips der Tomografie durch Bocage.
- 1923 Erste intravenöse Pyelografie von Volkmann.
- 1924 Intravenöse Cholezystografie durch Graham und Cole.
- 1925 Einführung des Prinzips der Grenzstrahlentherapie durch Bucky in Berlin.
- 1927 Angiografie der Hirngefäße durch die Portugiesen Moniz und Lima.
- Einführung der Mammografie durch Kleinschmidt und Warren, basierend auf Röntgenuntersuchungen von Operationspräparaten.
- 1929 Im Eigenversuch legt Forsmann den ersten Herzkatheter; der Portugiese dos Santos entwickelt die abdominale Aortografie.

- 1930 Entwicklung des Prinzips der Drehanodenröhre durch den Holländer A. Bouwers.
A. Vallebona verschafft der in Vergessenheit geratenen Tomografie zu neuer Geltung.
- 1931 Chaoul verhilft dem Nahbestrahlungsprinzip zum Durchbruch.
Die Angiografie der unteren Extremität wird von dos Santos eingeführt, die Angiokardiografie durch W. Forssmann verbreitet.
- 1936 Einführung der Schirmbildmethode in die Lungen-diagnostik durch de Abreu, nachdem die Grundlagen bereits 1896 gelegt worden waren und zahlreiche Forscher an ihrer Weiterentwicklung gearbeitet hatten.
- 1940 Entwicklung des Betatron für die Strahlentherapie.
- 1941 Einführung der retrograden abdominalen Aortografie durch Farinas.
- 1942 Für die Röntgenweichstrahltherapie wird die berylliumgefensterte Röntgenröhre von Machlett entwickelt.
- 1945 Das Synchotron (Kreisbeschleuniger) wird in die Therapie eingeführt.
- 1947 Entwicklung der retroperitonealen Luftfüllung (Pneumoretroperitoneum) durch R. Pereira.
- 1949 Portale Phlebografie intra operationem von R. Pereira.
- 1950 Entwicklung des Dermopan-Gerätes durch die Firma Siemens.
- 1951 Splenoportografie mittels Injektion des Kontrastmittels in das Milzparenchym durch die Italiener Abbacati und Campi.
- 1952 Einführung der Lymphografie am Menschen durch Kinmoth.
- 1971 Entwicklung der Computertomografie des Schädels durch G.N. Hounsfield.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Archambeau J, Gerber A, Rafik A, Brenneis H (1972)
Epidermal-cell population changes produced
by exposure to 2300 R.
Radiology 103: 191-196
2. Archer R, Greenwell E, Weeks P (1970)
Irradiation effect on wound healing in rats.
Radiat Res 41: 104-112
3. Ariyan St, Marfuggi R, Harder G, Goodie M (1980)
An experimental model to determine the effects of
adjuvant therapy on the incidence of postoperative
wound infection. I. Evaluating preoperative
radiation therapy.
Plast Reconst Surg 65: 328-337
4. Barham R, Buhtz G, Ansell J (1978)
Comparison of wound strength in normal, radiated
and infected tissues closed with polyglycolic
and chromic catgut sutures.
Surg Gynecol Obstet 146: 901-907
5. Baron H, Vieten H (1958)
Zur Beeinflussung von Heilungsvorgängen durch
Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 106: 354-363
6. Beclerè A (1960)
Les rayons de Röntgen et le diagnostic de la
tuberculose. In: Diepgen P, Goerke H (Hrsg)
Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der
Medizin. Springer, Berlin Heidelberg New York,
S 8
7. Becker J (1970)
75 Jahre Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 140: 465-467
8. Bouchard M (1960)
Les rayons de Röntgen appliqués au diagnostic de
la tuberculose pulmonaire. In: Diepgen P,
Goerke H (Hrsg) Kurze Übersichtstabelle zur Ge-
schichte der Medizin. Springer, Berlin Heidelberg
New York, S 7
9. Braun-Falco O, Lukacs S (1973)
Dermatologische Röntgentherapie.
Springer, Berlin Heidelberg New York

10. Braun-Falco O, Plewig O, Wolff H (1984)
Dermatologie und Venerologie.
Springer, Berlin Heidelberg New York
11. Brown L, Pierce N (1986)
Keloids: Scar revision.
J Dermatol Surg Oncol 12: 51-56
12. Brunner R (1981)
Untersuchungen über den Einfluß von Laserlicht
auf die Wundgranulation. Eine tierexperimentelle
Studie.
Inauguraldissertation, München
13. Büchner Th, Müller U, Hauss W (1970)
Zur hämatogenen Herkunft von Zellen des
Granulationsgewebes.
Verh dtsch Ges Inn Med 76: 514-517
14. Buhtz H (1932)
Beiträge zur pathologischen Physiologie der Ent-
zündung: Über die Beeinflussung der traumatischen
Entzündung durch Röntgenstrahlen.
Frankf Ztschr Path 44: 57-71
15. Bullough W (1982)
The dynamic body tissues.
MTP, Lancaster
16. Campbell R (1971)
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme, Stuttgart
17. Chernova T (1976)
Effect of x-ray irradiation on healing of
experimental wounds at high altitudes.
Bull exp Biol Med 82: 1576-1578
18. Coulomb B ;1984)
The contractility of fibroblasts in a collagen lattice
is reduced by corticosteroids.
J Invest Dermatol 82: 341-344
19. Denekamp J, Ball M, Fowler J (1969)
Recovery and repopulation in mouse skin as a
function of time after x-irradiation.
Radiat Res 37: 361-370

20. Devereux D, Kent H, Brennan M (1980)
Time dependant effects of Adriamycin and x-ray
therapy on wound healing in the rat.
Cancer 45: 2805-2810
21. Dewing St (1962)
Modern Radiology in historical perspective.
Thomas, Springfield
22. Dewing St (1965)
Radiotherapy of benign disease.
Thomas, Springfield
23. Diepgen P, Goerke H (1960)
Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin.
Springer, Berlin Heidelberg New York
24. Dobbs W (1939)
A statistical study of the effect of roentgen
rays on wound healing.
Amer J Roentgenol 41: 625-632
25. Dotto C (1970)
Quantitative study of vascular response
in irradiated wounds.
Surg Gynecol Obstet 130: 875-878
26. Dunphy I, Winkle W (1969)
Wound repair und regeneration.
McGraw-Hill, New York
27. Eder M, Gedigk P (1977)
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und
der pathologischen Anatomie.
Springer, Berlin Heidelberg New York
28. Edwards L (1957)
The use of a plastic sponge to sample regenerating
tissue in healing wounds.
Surg Gynecol Obstet 105: 3030-309
29. Ehrich W (1956)
Die Entzündung. In: Bückner H (Hrsg) Handbuch der
allgemeinen Pathologie, Bd. 7/1
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1-246
30. Filston H, Vennes G (1968)
Temperature as a factor in wound healing.
Surg Gynecol Obstet 126: 572-584

31. Flickinger D, Vowles K, Dunphy J (1958)
Effect of total body irradiation on biochemical
sequences in granulation tissue.
Surg Fo 9: 808-810
32. Furcht L (1980)
Fibronectin presence in native collagen
fibrils of human fibroblasts.
J Histochem Cytochem 28: 1319-1353
33. Freund F (1931)
Experimentelle Grundlagen der Röntgentherapie
entzündlicher Prozesse.
Strahlentherapie 40: 333-339
34. Freund L (1930)
Die therapeutische Röntgenbestrahlung von
frischen Wunden.
Dtsch Ztschr Chir 222: 416-420
35. Friton B (1966)
70 Jahre Röntgenröhren.
Med Klin 61: 1085-1086
36. Fuhs H, Konrad J (1929)
Die Behandlungserfolge mit kleinsten
Strahlendosen bei Hautkrankheiten.
Strahlentherapie 32: 711-714
37. Fukase Sh (1929)
Über die Beeinflussung der traumatischen
Entzündung durch Röntgenstrahlen.
Virchows Arch path Anat 273/3: 794-805
38. Gahlen W (1970)
Weichstrahltherapie. In: Vieten H (Hrsg) Allge-
meine strahlentherapeutische Methodik, Bd. I
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 128-198
39. Gibson T, van der Meulen J (1975)
Wound healing. International symposium on
wound healing.
Foundation International cooperation in the
Medical sciences, Montreux
40. Glasser O (1931)
Wilhelm C. Röntgen und die Geschichte der
Röntgenstrahlen.
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 176-203

41. Gocht H (1898)
Lehrbuch der Röntgenuntersuchung zum Gebrauch
für Mediziner.
Thieme, Stuttgart
42. Grillo H, Potsaid M (1961)
Studies in wound healing.
Retardation of contraction by local x-irradiation
and observation to the origin of the fibroblasts
in repair.
Ann Surg 154: 741-750
43. Grillo H (1963)
Origin of the fibroblasts in wound healing.
An autoradiographic study of inhibition of
cellular proliferation by local x-irradiation.
Ann Surg 157: 453-465
44. Halpap B, Cramer H (1972)
Autoradiographische Untersuchungen am
Granulationsgewebe.
Virchows Arch (Zellpath) 10: 145-151
45. Hayes H (1977)
A review of modern concepts of healing
of cutaneous wounds.
J Dermatol Surg Oncol 3: 188-193
46. Hernandez-Richter A, Struck H (1970)
Die Wundheilung. Theoretische und
praktische Grundlagen.
Thieme, Stuttgart
47. Horn Y, Sela M, Shlomi B, Ulmanský M, Sel J (1979)
Effect of irradiation-timing on the initial
socket healing in rats.
Int J Oral Surg 8: 457-461
48. Hug O (1974)
Medizinische Strahlenkunde.
Springer, Berlin Heidelberg New York
49. Hug O, Trott K (1980)
Biologische Grundlagen der Strahlenwirkung.
In: Lissner J, Hug O (Hrsg) Radiologie I
Enke, Stuttgart, S 34-64
50. Hunt T (1970)
Recent advances in wound healing.
Surg Ann 2: 1-10

51. Hunt T, Dunphy J (1979)
Fundamentals of wound management.
Appleton century crafts, New York
52. Huttmann A (1982)
Nichtärzte als erste Röntgenologen.
Fortschr Röntgenstr 136: 85-88
53. James W (1980)
Ultrastructure of keloid.
J Am Acad Dermatol 3: 50-57
54. Jarrett A (1974)
Dermal cell populations. In: The physiology and
pathophysiology of the skin. Bd.3
Academic Press, London, S 1041-1098
55. Keining E, Braun-Falco O (1969)
Dermatologie und Venerologie.
Lehmanns, München
56. Kienböck G (1898)
Auf einem Röntgenschirm beobachtete Be-
wegungen in einem Pneumothorax.
Wien klin Wschr 22: 10-13
57. Knapp T (1977)
Pathologic scar formation.
Am J Path 86: 47-70
58. Korting G (1980)
Dermatologie in Praxis und Klinik, Bd. II
Thieme, Stuttgart
59. Kovac W, Rudas B (1960)
Experimentell-histologische Untersuchungen über
die Dynamik des Granulationsgewebes.
Virchows Arch path Anat 333: 81-96
60. Landes E (1956)
Heutiger Stand der Therapie der Hautkrankheiten.
Springer, Berlin Heidelberg New York
61. Landthaler M (1987)
Behandlung von Keloiden.
Hautarzt 88: 631

62. Lawrence W (1953)
Roentgen rays and wound healing.
Surgery 33: 376-384
63. Lee Ch (1982)
Keloids - their epidemiology and
treatment.
Int J Dermatol 21: 504-505
64. Leier W (1975)
Histopathology of the skin.
J.B. Lippincott Company, Philadelphia Toronto
S 577-578
65. Levenson S (1965)
The healing of the rat skin wounds.
Ann Surg 161: 293-308
66. Levenson S (1960)
Effects of whole-body x-irradiation
on wound healing.
Surg Fo 10: 840-843
67. Levy M (1896)
Die Durchleuchtung des menschlichen Körpers mittels
Röntgenstrahlen zu medizinisch-diagnostischen
Zwecken.
Hirschwald, Berlin
68. Levy-Dorn M (1899)
Zur Untersuchung mit Röntgenstrahlen
bei Lungenechinokokkus.
Brl klin Wschr 36: 431-432
69. Maibach H (1975)
Animal models in dermatology.
Churchill Livingstone, Edinburgh
70. Maibach H, Rovee D (1972)
Epidermal wound healing.
Year Book Medical Publishers Inc., Chicago
71. Matolsky G, Bhakta Ch (1970)
Further observations on epithelisation
of small wounds.
J Invest Dermatol 55: 20-25

72. Messerschmidt O, Birkenmayer E, Koslowski L (1966)
Untersuchungen über Kombinationschäden. Über Mortalität, Körpergewichte und Wundheilungsvorgänge bei NMRI-Mäusen, die mit Ganzkörperbestrahlungen in Kombination mit offenen Hautwunden belastet wurden.
Strahlentherapie 131: 423-444
73. Metztler D (1977)
Biochemistry.
Academic Press, New York
74. Mort J (1981)
Immunfluorescent localisation of Cathepsins Band D in human fibroblasts.
J Histochem Cytochem 29: 649-657
75. Nathanson I (1934)
Effect of gamma-ray of Radium on wound healing.
Surg Gynecol Obstet 59: 62-69
76. Nickson W (1953)
Roentgen rays and wound healing. II. Fractionated radiation.
Surgery 34: 859-862
77. Peacock E (1974)
Wound healing and wound care.
In: Schwartz S (ed) Principles of Surgery
McGraw-Hill, New York
78. Pinkus H, Mehregan A (1969)
A guide to dermatohistopathology.
Meredith Corporation, New York
79. Pohle E, Ritchie G, Wright D (1931)
Studies of the effect of roentgen-rays on the healing of wounds.
I. The behaviour of skin wounds in rats under pre- and post-operative irradiation.
Radiology 16: 445-459
80. Pohle E, Ritchie G (1933)
Studies of the effect of roentgen-rays on the healing of wounds.
II. Histological changes in skin wounds in rats following postoperative irradiation.
Radiology 20: 102-108

81. Pohle E, Ritchie G, Moir W (1949)
Studies of the effect of roentgen-rays on the
healing of wounds.
III. Histological changes.
Radiology 52: 707-712
82. Pollak S (1979)
Wound healing. A review.
I. The biology of wound healing.
J Dermatol Surg Oncol 5: 389-393
83. Pollak S (1979)
Wound healing. A review.
II. Environmental factors affecting wound
healing.
J Dermatol Surg Oncol 5: 477-481
84. Pollak S (1979)
Wound healing. A review.
III. Nutritional factors affecting wound
healing.
J Dermatol Surg Oncol 5: 615-619
85. Pollak S (1982)
Systemic medications and wound healing.
Int J Dermatol 21: 489-496
86. Powers W, Ogura J, Palmer L (1967)
Radiation therapy and wound healing delay.
Radiology 89: 112-115
87. Radakovich M, Dutton A, Schilling Ph (1954)
The effect of total body irradiation on
wound closure.
Ann Surg 139: 186-194
88. Raekallio J (1970)
Enzyme histochemistry of wound healing.
Fischer, Stuttgart
89. Ramm B, Hofmann G (1976)
Biomathematik.
Enke, Stuttgart
90. Ranu H (1981)
Effects of fractionated doses of x-irradiation
on the mechanical properties of skin. A long
term study.
In: Marks R, Payne R (eds) Bioengineering and
the skin.
MTP, Lancaster, S 15-21

91. Reiser St (1978)
Medicine and the reign of technology.
Cambridge University Press, Cambridge
92. Ritchie G (1933)
Effect of roentgen irradiation on the healing
of wounds.
Arch Path 16: 839-851
93. Ritter L (1978)
Die Spezialgebiete der Medizin und ihre Geschichte.
Bläschke, Darmstadt
94. Röntgen W (1895)
Über eine neue Art von Strahlen.
Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen
Gesellschaft Würzburg, S 137-141
95. Röntgen W (1896)
Eine neue Art von Strahlen. Zweite Mitteilung.
Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen
Gesellschaft Würzburg, S 1-10
96. Röntgen W (1897)
Weitere Beobachtungen über die Eigenschaften
der X-Strahlen. Dritte Mitteilung.
Sitzungsbericht der physikalisch-medizinischen
Gesellschaft Würzburg, S 8-15
97. Ross W (1968)
The fibroblast and wound repair.
Biol Rev 43: 51-96
98. Ross R, Odland G (1968)
Human wound repair.
II. Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal
interrelations and fibrogenesis.
J Cell Biol 39: 152-168
99. Ross R, Everett N, Tyler R (1970)
Wound healing and collagen formation.
VI. The origin of the wound fibroblast
studied in parabiosis.
J Cell Biol 44: 645-654
100. Rovee D, Linsky C, Bothwell J (1975)
Experimental models for the evaluation
of wound repair.
In: Maibach H (ed) Animal models in dermatology.
Churchill Livingstone, Edinburgh, S 253-266

101. Rudas B (1960)
Zur quantitativen Bestimmung von Granulations-
gewebe in experimentell erzeugten Wunden.
Arzneimittelfo 10: 226-229
102. Russell J, Witt W (1976)
Cell size and growth characteristics of cultured
fibroblasts isolated from normal and keloid
tissue.
Plast Reconstr Surg 57: 207-212
103. Rußwurm R (1978)
Zur Hefebesiedlung des Ulcus cruris.
Inauguraldissertation, München
104. Schade U (1962)
Zur quantitativen Bestimmung von Granulations-
gewebe in tierexperimentell erzeugten Wunden.
Inauguraldissertation, Leipzig
105. Schadewaldt H (1975)
Die Einführung der Röntgenstrahlen in
die Medizin.
Dtsch med Wschr 100: 2457-2462
106. Schindler R (1969)
Biochemie der Regeneration.
In: Bückner H (Hrsg) Handbuch der allgemeinen
Pathologie, Bd. 6/II
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1-97
107. Schinz H (1959)
60 Jahre medizinische Radiologie. Probleme
und Empirie.
Thieme, Stuttgart
108. Schmitz R (1950)
Zur geschichtlichen Entwicklung der Röntgen-
therapie in der Dermatologie.
Strahlentherapie 82: 597-606
109. Schüle H, Ludwig F (1968)
Wundheilung nach Zahnentfernung. I. Histologische
Untersuchungen über die Heilung von Extraktions-
wunden in strahlengeschädigtem Gewebe.
Dtsch Zahn Mund Kieferhkd 51: 3-22

110. Stajic J, Milanovic A (1970)
Radiation and wound healing.
Evolution of tensile strength in excised
skin-wounds of irradiated rats.
Strahlentherapie 139: 87-90
111. Stajic J, Milanovic A (1971)
Radiation and wound healing.
Histological changes in the damaged skin
of irradiated rats.
Strahlentherapie 141: 244-248
112. Stein M, Brady L, Raventos A (1957)
The effect of radiation on extraction
healing in the rat.
Cancer 10: 1167-1181
113. Stromberg L, Woodward K, Mahin D, Donati R (1968)
Combined surgical and radiation injury. The effect
of timing of wounding and whole body gamma-irra-
diation on 30-day-mortality and rate of wound
contracture in the rodent.
Ann Surg 167: 18-22
114. Tannenberg J, Bayer L (1933)
Der Heilungsvorgang von entzündlichen Ver-
änderungen unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 47: 408-425
115. Thurn B, Bücheler E (1982)
Einführung in die Röntgendiagnostik.
Thieme, Stuttgart, S 3-6
116. Tretter M (1952)
Röntgenbestrahlung bei Entzündung.
Thieme, Stuttgart
117. Überla K (1974)
Biomathematik. Publikation des Institutes für med.
Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathe-
matik der Universität München.
München, S 90-94
118. Vieten H (1956)
Die Röntgenbestrahlung als unterstützende Maßnahme
bei der Behandlung des Sudeckschen Syndroms.
Strahlentherapie 100: 561-566

119. Watts G, Grillo H, Gross J (1958)
Studies in wound healing. II. The role of
granulation tissue in contraction.
Ann Surg 148: 153-160
120. Willoughby D (1968)
Inflammation at the cellular level.
Biochem Pharm 93: 123-131
121. van Winkle W (1967)
The fibroblast in wound healing.
Surg Gynecol Obstet 124: 369-386
122. Wiskemann A (1973)
Biologische Strahlenwirkung und Bestrah-
lungsmethoden. In: Braun-Falco O, Marghescu S
(Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie
und Venerologie, Bd 7,
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 277-287
123. Wiskemann A, Lippert H, Lotz G (1974)
Röntgentherapie der Basaliome, spinözellulären
Karzinome und Keratoakanthome. In: Braun-Falco O,
Marghescu S (Hrsg) Fortschritte der Praktischen
Dermatologie und Venerologie, Bd. 8
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 63-68
124. Yoshihiro M (1976)
Glycoprotein in cultured human
skin fibroblasts.
J Dermatol 3: 195-204
125. Zelman D, In Chul Song, Porteous D, Bromberg B (1969)
The effect of total body irradiation on wound
healing and the hematopoietic system in mice.
Bull NY Acad Med 45: 293-300
126. Zollinger H (1960)
Radiohistologie und Radiohistopathologie.
In: Bückner H (Hrsg) Handbuch der allgemeinen
Pathologie, Bd. 10/I
Springer, Berlin Heidelberg New York, S 127-265
127. Zollinger H (1962)
Die Wundheilung vom Standpunkt der
pathologischen Anatomie.
Helv Chir Acta 29: 181-207
128. Zweifach B, Grant L, McClustey R (1974)
The inflammatory process.
Academic Press, New York

Lebenslauf

Am 3. März 1959 wurde ich in Passau geboren.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Volksschule in Windorf, wechselte 1969 an das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Vilshofen, an dem ich 1979 mein Abitur ablegte.

An der Universität Regensburg begann ich im Wintersemester 1979 mein Studium der Humanmedizin und bestand im August 1981 die ärztliche Vorprüfung.

Ich setzte mein Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort, bestand im August 1982 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im März 1985 den zweiten Abschnitt.

Für das "Praktische Jahr" belegte ich Dermatologie als Wahlfach.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung habe ich im April 1986 bestanden, die Approbation erhielt ich im Mai 1986.

Von August 1986 bis November 1987 leistete ich meinen Grundwehrdienst und eine Wehrübung als Truppenarzt ab. Seit 15. Februar 1988 bin ich als Assistenzarzt am Klinikum Johannesbad, Bad Füssing tätig.

Addendum

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco gilt mein Dank für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv. Doz. Dr. M. Landthaler danke ich für die fachlichen Anregungen und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

